



Pedro Filipe Hilário Camilo

Licenciado em Engenharia Química e Bioquímica

**Síntese orgânica à escala piloto -
parâmetros relevantes e implicação no
processo**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Engenheiro Mário Alexandre Guerreiro
Santos Gomes, Empresa Sapec Agro Portugal, S.A.

Co-orientador: Isabel Maria Rôla Coelho, Professora
Auxiliar, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Professor Pedro Miguel Calado Simões
Arguente: Engenheiro José Fernando Trindade Neves
Vogal: Engenheiro Mário Alexandre Guerreiro Santos Gomes



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Março 2014



Síntese orgânica à escala piloto – parâmetros relevantes e implicação no processo
Pedro Filipe Hilário Camilo

Agradecimentos

A realização desta dissertação de mestrado não seria possível sem a participação e colaboração de diversas pessoas, que me incentivaram e cooperaram comigo na sua elaboração.

Gostaria de agradecer à professora Isabel Maria Rôla Coelho, por ter permitido o contacto com os responsáveis da empresa, pelo aconselhamento, disponibilidade e simpatia durante todo o processo que levou a conclusão deste trabalho.

Agradeço ao Eng.º Mário Gomes, Direcção Industrial, pela possibilidade de realização deste trabalho, pelo acompanhamento, disponibilidade, apoio e orientação durante a duração do estágio.

Agradeço ao Eng.º José F. Neves, Divisão Industrial, Investigação & Desenvolvimento, pela possibilidade de realização do estágio e disponibilidade facultada.

Gostaria de agradecer à Eng.ª Paula Pereira, Responsável Técnica do Laboratório de Controlo da Qualidade, e à Eng.ª Sónia Aparício, Responsável da Qualidade do Laboratório de Controlo da Qualidade, pela colaboração, orientação e resultados fornecidos durante da realização do estágio.

Agradeço ao Eng.º Bruno Silva, Responsável pela Instalação Piloto de Síntese, por todo o apoio, orientação e disponibilidade fornecida durante a realização do estágio.

Gostaria de agradecer ao Eng.º Manuel Manarte e Eng.º Afonso Martins, pela orientação e disponibilidade durante a realização do trabalho.

Agradeço a todas pessoas com quem tive contacto dentro da empresa pela ajuda na integração e apoio fornecido.

Gostaria de agradecer ainda à minha família e à minha namorada pela paciência e apoio durante esta longa viagem que foi não só a realização deste estágio, mas também a conclusão do curso de Engenharia Química e Bioquímica.

Resumo

A dissertação para conclusão do curso de Engenharia Química e Bioquímica e obtenção do grau de mestre foi realizada no complexo industrial Sapec Agro Portugal, S.A., mais concretamente na instalação piloto de síntese, no período entre dia 9 de Setembro de 2013 e dia 14 de Março de 2014.

O tema proposto pela empresa, Síntese orgânica à escala piloto – parâmetros relevantes e implicação no processo, pretende que se realize uma reacção de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica, em condições GMP, utilizando equipamentos presentes na instalação piloto de síntese. Este trabalho pretende ainda determinar os pontos críticos do processo e validação do mesmo, realizando três ensaios industriais de validação na instalação piloto de síntese.

Com a aposta da empresa em medicamentos veterinários torna-se necessário o tratamento e purificação de matérias activas, permitindo um fornecimento de produtos em conformidade com a legislação farmacêutica em vigor.

A determinação da conformidade do produto é , quantificando a percentagem de isómero R e deltametrina presentes em amostras retiradas ao longo do processo. A análise dos resultados obtidos permite concluir que o processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica é um processo viável e garante as condições necessárias à utilização de deltametrina técnica como matéria-prima em formulações veterinárias.

Foram ainda realizadas algumas optimizações ao processo de fabrico existente e proposto trabalho futuro a realizar na instalação piloto de síntese.

Palavras-Chave: Deltametrina, Instalação Piloto, Epimerização e Purificação, Optimização, Pontos Críticos, Validação de Processo.

Abstract

The dissertation to conclude the degree in Chemical and Biochemical Engineering and attainment of the master's degree was held in Sapeç Agro Portugal, S.A's industrial complex, more specifically in the synthesis pilot plant, from 9th of September 2013 to 14th of March 2014.

The subject proposed by the company, Organic synthesis in pilot scale – relevant parameters and process implication, intends to undertake an epimerization reaction and further purification of crude deltamethrin into technical deltamethrin, in GMP conditions, using equipment in the synthesis pilot plant. This thesis also intends to determine the critical points and validate the process, through the completion of three industrial validation trials in the synthesis pilot plant.

With a firm commitment by the company in veterinary medicines, it becomes necessary to treat and purify active substances, enabling the supply of products in conformity with pharmaceutical legislation.

The determination of the product conformity is carried out , quantifying the percentage of R-isomer and deltamethrin present in samples taken throughout the process. The analysis of the attained results show that the process of epimerization and purification of crude deltamethrin into technical deltamethrin is a viable process and ensures the appropriate conditions necessary to use technical deltamethrin as raw material in veterinary formulations.

There were also performed some optimizations to the existing manufacturing process, being also proposed some future work in the synthesis pilot plant.

Keywords: Deltamethrin, Pilot Plant, Epimerization and Purification, Optimization, Critical Points, Process Validation.

Índice de matérias

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice de Figuras	ix
Índice de tabelas	xiii
Índice de gráficos	xv
1 – Introdução	1
1.1 – Grupo Sapec.....	1
1.1.1 – Enquadramento Histórico	1
1.1.2 – Sapec Group Agro Business.....	2
1.2 – Sapec Agro Portugal.....	2
1.2.1 – Agroquímicos	3
1.2.2 – Fitonutrientes	4
1.2.3 – Medicamentos Veterinários	5
1.3 – Complexo fabril Sapec Agro Portugal	5
1.3.1 – Fábrica de Herbicidas	6
1.3.2 – Fábrica de Insecticidas/Fungicidas.....	7
1.3.3 – Fábrica de Enxofre.....	8
1.4 – Objectivos do trabalho	10
2 – Deltametrina	12
2.1 – Insecticidas	12
2.1.1 – Insecticidas piretróides.....	12
2.2 – Caracterização de deltametrina.....	14
2.3 – Formulações contendo deltametrina	16
2.3.1 – Principais formulações utilizadas a nível mundial	16
2.2.2 – Formulações utilizadas pela Sapec Agro Portugal	17
3 – Instalação piloto de síntese	22
3.1 – Descrição e caracterização do equipamento de reacção	26
3.2 – Descrição e caracterização do equipamento auxiliar	27
3.3 – Condições GMP (Good Manufacturing Practice)	29
4 – Descrição dos materiais a utilizar	33

4.1 – Deltametrina Crude.....	33
4.2 – Álcool isopropílico.....	34
4.3 – Di-isopropilamina	35
4.4 – Trietilamina	36
4.5 – Ácido acético glacial	37
5 – Processo de epimerização e purificação deltametrina cruda em deltametrina técnica	39
5.1 – Reacção de epimerização	40
5.2 – Purificação do produto.....	42
6 – Análise de modo e efeito de falha (FMEA).....	46
7 – Ensaio.....	58
7.1 – Preparação do ensaio.....	58
7.2 – Ensaio em laboratório	59
7.3 – Terceiro ensaio de validação na instalação piloto de síntese	70
7.4 – Problemas experimentais	93
7.4.1 – Ensaio de pré-validação	94
7.4.2 – Ensaio de validação 0	97
7.4.3 – Primeiro ensaio de validação	98
8 – Apresentação e análise de resultados	101
8.1 – Tempos de operação	101
8.2 – Amostras enviadas para controlo de qualidade	104
8.3 – Quantidades obtidas e rendimento de processo.....	108
9 – Pontos críticos e optimização de processo	112
10 – Conclusões e sugestões para trabalho futuro	117
11 – Referências Bibliográficas	119
12 – Anexos.....	122
12.1 – Fichas de especificação técnica e fotografias dos equipamentos utilizados no processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica	122
12.2 – Folha de registos do processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica.....	132
12.3 – Check-list de limpeza de equipamentos.....	141

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Vista aérea do complexo fabril da Sapec Agro Portugal	3
Figura 1.2 - Complexo fabril Sapec Agro Portugal.....	6
Figura 1.3 - Representação da disposição da fábrica de herbicidas	7
Figura 1.4 - Representação da disposição da fábrica de insecticidas/fungicidas	8
Figura 1.5 - Representação das áreas de enxofre molhável e enxofre polvilhável	9
Figura 2.1 - Estrutural molecular de deltametrina técnica	14
Figura 3.1 - Representação da instalação piloto de síntese	23
Figura 3.2 - Representação esquemática da Unidade de Tratamento de ar.....	25
Figura 3.3 - Diagrama do conjunto reactor/destilador	27
Figura 4.1 - Estrutura molecular do isómero S e isómero R.....	33
Figura 4.2 - Estrutura molecular do álcool isopropílico	34
Figura 4.3 - Estrutura molecular da di-isopropilamina	35
Figura 4.4 - Estrutura molecular da trietilamina	36
Figura 4.5 - Estrutura molecular de ácido acético glacial	37
Figura 7.1 - Consistência, pré-aquecimento e a amostra de matéria-prima.....	59
Figura 7.2 - Deltametrina completamente dissolvida em álcool isopropílico após de agitação	61
Figura 7.3 - Mistura reaccional após arrefecimento e agitação	62
Figura 7.4 - Mistura reaccional após a adição de di-isopropilamina e trietilamina	63
Figura 7.5 - Mistura reaccional após o acerto de pH	64
Figura 7.6 - Solução de lavagem, licor mãe de filtração e cristais respectivamente	64
Figura 7.7 - Fim da adição dos componentes ao balão de vidro	65
Figura 7.8 - Mistura reaccional completamente dissolvida após aquecimento a	66
Figura 7.9 - Massa reaccional sólida no interior do balão de vidro de	67
Figura 7.10 - Cristais recolhidos após a filtração	67
Figura 7.11 - Mistura reaccional após a adição de cristais e álcool isopropílico	68
Figura 7.12 - Mistura completamente cristalizada à temperatura de	69
Figura 7.13 - Verificação de limpeza do reactor e pesagem da deltametrina cruda	70
Figura 7.14 - Deltametrina completamente dissolvida em álcool isopropílico após	72
Figura 7.15 - Mistura reaccional após arrefecimento a e agitação.....	74
Figura 7.16 - Mistura reaccional após refrigeração a e agitação durante	75
Figura 7.17 - Mistura reaccional após a refrigeração a e agitação	78
Figura 7.18 - Adição do ácido acético glacial ao reactor	79
Figura 7.19 - Filtração da mistura reaccional	80
Figura 7.20 - Produto após a lavagem com álcool isopropílico	80
Figura 7.21 - Amostras de licor mãe de filtração, solução de lavagem e cristais, respectivamente	81

Figura 7.22 - Fim da adição dos cristais e álcool isopropílico	81
Figura 7.23 -	83
Figura 7.24 –	85
Figura 7.25 - Filtração a vácuo do wet cake	86
Figura 7.26 - Licor mãe de filtração, solução de lavagem e cristais respectivamente	86
Figura 7.27 - Fim da adição dos cristais e álcool isopropílico ao reactor de	87
Figura 7.28 -	89
Figura 7.29 -	90
Figura 7.30 - Wet cake durante a lavagem com álcool isopropílico	91
Figura 7.31 - Licor mãe de filtração, solução de lavagem e cristais respectivamente	91
Figura 7.32 -	94
Figura 7.33 - Quebra do agitador de vidro	95
Figura 7.34 - Novo agitador em aço inox	95
Figura 7.35 -	96
Figura 7.36 - Quebra da boca onde se encontra colocado o agitador.....	97
Figura 7.37 - Comparação entre os dois reactores, de vidro e em aço inox	98
Figura 7.38 -	98
Figura 7.39 - Quebra do veio estabilizador do agitador.....	99
Figura 12.1 - Ficha de especificação técnica do reactor de	122
Figura 12.2 - Exterior e interior do reactor de	123
Figura 12.3 - Ficha de especificação técnica do Chiller	124
Figura 12.4 - Chiller	124
Figura 12.5 - Ficha de especificação do Depósito do chiller	125
Figura 12.6 - Depósito do Chiller.....	125
Figura 12.7 - Ficha de especificação técnica do Permutador de placas	126
Figura 12.8 - Permutador de placas.....	126
Figura 12.9 - Ficha de especificação técnica do Hubber	127
Figura 12.10 – Hubber	127
Figura 12.11 - Ficha de especificação técnica do Filtro de vácuo	128
Figura 12.12 - Filtro de vácuo	128
Figura 12.13 - Ficha de especificação técnica do Secador rotativo a vácuo.....	129
Figura 12.14 - Secador rotativo a vácuo e condensador	129
Figura 12.15 - Ficha de especificação da Unidade de tratamento de ar	130
Figura 12.16 - Unidade de tratamento de ar	131
Figura 12.17 - Capa e registo dos reagentes.....	132
Figura 12.18 - Folha de limpeza.....	133
Figura 12.19 - Folha de processo (pagina 1)	134
Figura 12.20 - Folha de processo (pagina 2)	135
Figura 12.21 - Folha de processo (pagina 3)	136
Figura 12.22 - Folha de processo (página 4)	137

Figura 12.23 - Folha de processo (página 5)	138
Figura 12.24 - Folha de registo de temperaturas	139
Figura 12.25 - Folha de amostragem	140
Figura 12.26 - Check-list de limpeza do reactor de	141
Figura 12.27 - Check-list de limpeza do filtro de vácuo	142
Figura 12.28 - Check-list de limpeza do Secador rotativo a vácuo.....	143

Índice de tabelas

Tabela 2.1 – Propriedades da deltametrina técnica.....	15
Tabela 2.2 – Formulação de Podrina®	17
Tabela 2.3 – Formulação Fórmula de Delstar® Granel	17
Tabela 2.4 – Formulação Fórmula de Deltametrina	18
Tabela 2.5 – Formulação de Sapecunol®.....	19
Tabela 2.6 – Formulação de Ercis Vet	19
Tabela 3.1 – Características da mistura água/propilenoglicol	28
Tabela 4.1 - Propriedades da deltametrina cruda.....	33
Tabela 4.2 - Propriedades do álcool isopropílico	34
Tabela 4.3 - Propriedades da di-isopropilamina	35
Tabela 4.4 - Propriedades da trietilamina	36
Tabela 4.5 - Propriedades do ácido acético glacial	37
Tabela 6.1 – FMEA genérico.....	47
Tabela 6.2 - FMEA proposta para o processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica	50
Tabela 7.1 - Quantidade de reagentes utilizados	60
Tabela 7.2 – Aquecimento a	60
Tabela 7.3 - Arrefecimento a e agitação da mistura reaccional	62
Tabela 7.4 - Aquecimento a e agitação até ocorrer a dissolução completa da mistura reaccional	65
Tabela 7.5 - Aquecimento a e agitação	68
Tabela 7.6 - Quantidade de reagentes utilizados	70
Tabela 7.7 - Aquecimento a	71
Tabela 7.8 - Arrefecimento a e agitação da mistura reaccional	73
Tabela 7.9 - Refrigeração a e agitação da mistura reaccional	74
Tabela 7.10 - Arrefecimento a e agitação da mistura reaccional	76
Tabela 7.11 - Refrigeração a e agitação da mistura reaccional	76
Tabela 7.12 - Medição de pH em função da quantidade de ácido adicionado	79
Tabela 7.13 - Aquecimento a e agitação da mistura reaccional.....	82
Tabela 7.14 - Arrefecimento a e agitação da mistura reaccional	84
Tabela 7.15 - Aquecimento a e agitação da mistura reaccional.....	87
Tabela 7.16 - Arrefecimento e agitação da mistura reaccional.....	89
Tabela 7.17 - Secagem dos cristais de deltametrina	92
Tabela 8.1 - Tempos de operação por etapa de cada ensaio realizado	102
Tabela 8.2 - Resultados de amostragem por ensaio	105
Tabela 8.3 - Quantidades obtidas e rendimento do processo por ensaio	109

Índice de gráficos

Gráfico 7.1 – Aquecimento a	e	61
Gráfico 7.2 – Arrefecimento a	e agitação da mistura reaccional	62
Gráfico 7.3 – Aquecimento a	e agitação a	66
Gráfico 7.4 – Aquecimento a	e agitação	69
Gráfico 7.5 - Aquecimento a	e d	72
Gráfico 7.6 - Arrefecimento a	e agitação da mistura reaccional	73
Gráfico 7.7 - Refrigeração a	e agitação da mistura reaccional	75
Gráfico 7.8 - Arrefecimento a	e agitação da mistura reaccional	76
Gráfico 7.9 - Refrigeração a	e agitação da mistura reaccional	78
Gráfico 7.10 - Aquecimento a	e agitação da mistura reaccional	82
Gráfico 7.11 -		83
Gráfico 7.12 - Arrefecimento a	e agitação da mistura reaccional	85
Gráfico 7.13 - Aquecimento a	e agitação da mistura reaccional	88
Gráfico 7.14 - Arrefecimento a	e agitação da mistura reaccional	90
Gráfico 7.15 - Secagem dos cristais de deltametrina técnica		93
Gráfico 8.1 - Percentagem de isómero R no produto final por ensaio		107
Gráfico 8.2 - Teor de deltametrina no produto final por ensaio		107
Gráfico 8.3 - Rendimento por ensaio		110

1 – Introdução

1.1 – Grupo Sapec

1.1.1 – Enquadramento Histórico

Fundado em 1926 por Frédéric Jacobs, banqueiro em Antuérpia, e o seu genro Antoine Velge, que viria a suceder-lhe na presidência do conselho de administração, o Grupo Sapec (Société Anonyme de Produits et Engrais Chimiques du Portugal) surgiu inicialmente com a finalidade de explorar minas de pirite no Alentejo. ^[1,2]

Além da exploração de minas o grupo rapidamente se integrou verticalmente na produção de adubos fosfatados, utilizando o ácido sulfúrico produzido a partir de cinzas de pirite, para em seguida alargar e desenvolver progressivamente as suas actividades de produção e comercialização de outros produtos para a agricultura. Durante muitos anos o principal foco de actividade do grupo Sapec foi a produção e comercialização de adubos, agroquímicos, sementes e rações para animais. ^[1,2]

No início dos anos 80, com a entrada do Dr. Eduardo Catroga para o grupo, deu-se a separação dos negócios de adubos e agroquímicos. Posteriormente a empresa investiu em novas actividades, como a importação e distribuição de agrocomodidades em Portugal (1985) e Espanha (1987), a importação e distribuição de produtos químicos para a indústria (1989) e o desenvolvimento de actividades portuárias, armazenagem e logística (1983). No final dos anos 90 o grupo Sapec atingiu a liderança no mercado português de protecção de culturas, área em que se especializou criando um portfólio de produtos genéricos.

Em 1999, com o objectivo de entrar no mercado espanhol, a Sapec Agro adquire duas companhias que deram origem à Sapec Agro España e Tradecorp Division España. Em simultâneo surge em Portugal uma segunda companhia independente do grupo, a Selectis, que em conjunto com a Sapec Agro Portugal possuem a liderança do mercado nacional.

No ano 2000, surge uma nova opção estratégica que marca o posicionamento do grupo Sapec Agro, a aposta na defesa europeia das moléculas fitofarmacêuticas como factor crítico de sucesso. É assim redefinida uma nova visão de futuro para o grupo Sapec: Ser um grupo de referência no mercado de produtos genéricos diferenciados, independente e internacional. Nos

dias de hoje, o grupo conta com mais de 40 moléculas aprovadas, num processo de registo próprio que se mantém activo. Um portfólio de produtos e marcas que coloca o grupo SAPEC no topo dos grupos independentes que mais têm investido ao nível da defesa europeia e que, através de um processo dinâmico de desenvolvimento, inovação e patentes próprias, se vai fortalecendo e diferenciando.

1.1.2 – Sapec Group Agro Business

Com origem em Portugal, o Grupo Sapec partiu para a internacionalização no sector dos agroquímicos com o objectivo de aumentar a sua massa critica perante as exigentes adaptações do negócio aos desafios da defesa europeia de moléculas, maximizando as oportunidades que este processo permitiu.

O Grupo Sapec Agro Business opera ao nível agrícola em duas áreas distintas:^[2]

- **Protecção de culturas** – Esta área tem como base a formulação de sólidos e líquidos, embalagem e distribuição de produtos de fitofarmacêuticos.
- **Nutrição vegetal** – Encontra-se envolvida na produção e venda de uma vasta gama de produtos, fornecendo soluções em nutrição vegetal.

O Grupo Sapec Agro Business é constituído por diversas empresas, estando associadas a diferentes mercados:

- **Mercado Português** – Sapec Agro Portugal e Selectis (líderes deste mercado);^[1,3]
- **Mercado Espanhol** – Sapec Agro España e Tradecorp División España;^[4,5]
- **Mercado Internacional** – Sapec Agro France, Sapec Agro Italia, Sapec Agro Brasil e Sapec Agro Macau.^[6]

1.2 – Sapec Agro Portugal

O complexo fabril da empresa Sapec Agro Portugal encontra-se integrada numa zona industrial na avenida do Rio Tejo, mais propriamente na Herdade das Praias. A figura 1.1 representa a vista aérea do parque industrial da Sapec.^[1]



Figura 1.1 - Vista aérea do complexo fabril da Sapec Agro Portugal

As instalações são constituídas por 5 unidades onde ocorre a atividade de exploração da empresa, contendo um espaço interior para produção, armazenamento e controlo de qualidade. Também possui um espaço destinado para escritórios, capacitados ainda com uma ampla área circundante para estacionamento e movimentação de viaturas ligeiras e pesadas.

A Sapec Agro Portugal tem como áreas de negócio produtos agroquímicos, fitonutrientes e medicamentos veterinários.

1.2.1 – Agroquímicos

Produtos agroquímicos, também designados por fitofarmacêuticos ou fitossanitários, são misturas de dois ou mais componentes que têm como função proteger as colheitas de doenças, pragas ou infestantes, assegurando assim a saúde das culturas. Estes produtos são compostos por uma mistura de ingredientes activos, de modo a aplicar o efeito desejado, e ingredientes inertes, para preservar os ingredientes activos ou ajudar na sua aplicação.^[7]

Os agroquímicos podem ser organizados nas seguintes categorias:

- **Herbicidas** – Compostos químicos usados para manipular ou controlar vegetação indesejável. A maior parte dos herbicidas são aplicados no início ou durante o plantio, de modo a minimizar a vegetação indesejável e maximizar a produtividade das culturas. O efeito destes compostos é fortemente influenciado pelo seu modo de acção e método de aplicação;^[8]
- **Insecticidas** – Agentes de natureza química ou biológica que têm como propósito controlar insectos, sendo que esse controlo pode resultar na morte do insecto ou impedir que este tenha um comportamento considerado destrutivo. São classificados segundo a estrutura molecular e modo de acção. A maioria dos insecticidas agem sobre o sistema nervoso dos insectos;^[9]
- **Fungicidas** – Compostos de natureza química ou biológica que têm como objectivo destruir ou prevenir o crescimento de fungos e esporos. Os fungos atacam as culturas durante períodos de elevada humidade acompanhados de temperaturas favoráveis, coincidindo assim o uso mais intenso de fungicidas com períodos após chuva intensa;^[10]
- **Diversos** – Compostos que englobam os nematicidas (controlo de nematoides), moluscicidas (controlo de moluscos), raticidas ou rodenticidas (controlo de roedores), bactericidas (controlo de bactérias), algicidas (controlo de algas) e anti-abrolhantes (evitar o grelamento de produtos).

1.2.2 – Fitonutrientes

Fitonutrientes são nutrientes que uma planta ou cultura necessita para realizar as suas funções fisiológicas, quer seja por motivos de carência, debilitação ou necessidade. Existem vários tipos de produtos que podem ser utilizados como fitonutrientes:

- Abudos líquidos;
- Bioestimulantes;
- Correctores de carências;
- Fitoprotectores;
- Melhoradores de solo;
- Sólidos solúveis;
- Starters;
- Outros.

1.2.3 – Medicamentos Veterinários

Os medicamentos veterinários formulados pela Sapec Agro Portugal são parasitocidas ou antiparasitários de uso externo. Estes compostos são utilizados no controlo de insectos como moscas, carraças, pulgas, etc. A empresa encontra-se autorizada a formular este tipo de insectocidas pois utiliza as mesmas matérias activas em formulações não veterinárias (como é o caso da deltametrina).

Sendo estes produtos utilizados em animais é necessário cuidados adicionais e medidas redobradas. É necessário garantir a qualidade dos medicamentos veterinários através de boas práticas de fabrico, assegurando que estes são produzidos e controlados com padrões de referência adequados.

Como se poderá observar no capítulo 3.3 as Boas Práticas de Fabrico são um elemento fundamental da validação de medicamentos veterinários.

1.3 – Complexo fabril Sapec Agro Portugal

Como se pode observar na figura 1.2, o complexo fabril encontra-se dividido em três zonas distintas:

- Fábrica de Herbicidas (1);
- Fábrica de Insectocidas/Fungicidas (2);
- Fábrica de Enxofre (3)



Figura 1.2 - Complexo fabril Sapec Agro Portugal

É necessário a separação física destas três zonas de modo a evitar contaminações entre produtos.

Ainda associadas ao complexo fabril encontram-se áreas como o laboratório de controlo de qualidade, laboratório de microbiologia, torre de secagem e instalação piloto de síntese (capítulo 3).

1.3.1 – Fábrica de Herbicidas

A fábrica de Herbicidas é composta por quatro secções distintas, representadas na figura 1.3:

- Herbicidas formulação de líquidos (HFL);
- Herbicidas formulação de sólidos (HFS);
- Herbicidas enchimento de líquidos (HEL);
- Herbicidas enchimento de sólidos (HES).

Figura 1.3 - Representação da disposição da fábrica de herbicidas

As secções encontram-se separadas fisicamente através de paredes, existindo espaços abertos para passagem de pessoas e transporte de materiais.

Como se pode verificar na figura 1.3, cada secção pode conter uma ou mais áreas de trabalho. A secção de formulação de líquidos (HFL) possui três áreas de trabalho:

. Relativamente à secção de formulação de sólidos (HFS) também possui três áreas distintas de trabalho:

. As secções de enchimento de sólidos (HES) e líquidos (HEL) possuem apenas uma área de trabalho .

1.3.2 – Fábrica de Insecticidas/Fungicidas

A fábrica de Insecticidas/Fungicidas é composta por quatro secções distintas, representadas na figura 1.4:

- Insecticidas formulação de líquidos (IFL);
- Insecticidas formulação de sólidos (IFS);
- Insecticidas enchimento de líquidos (IEL);
- Insecticidas enchimento de sólidos (IES).

Figura 1.4 - Representação da disposição da fábrica de insecticidas/fungicidas

As secções encontram-se separadas fisicamente através de paredes, existindo espaços abertos para passagem de pessoas e transporte de materiais.

Como se pode verificar na figura 1.4, cada secção pode conter uma ou mais zonas de trabalho. A secção de formulação de líquidos (IFL) possui cinco zonas de trabalho:

. Em relação à secção de formulação de sólidos (IFS), esta possui duas zonas distintas de trabalho:

. A secção de enchimento de sólidos (IES) possui apenas uma área de trabalho enquanto a secção de enchimento de líquidos (IEL) possui duas áreas de trabalho:

1.3.3 – Fábrica de Enxofre

A fábrica de Enxofre é composta por três secções distintas:

- Enxofre Molhável (EM);
- Enxofre Polvilhável (EP);
- Ensaque (EE);

A figura 1.5 representa as secções de enxofre molhável e enxofre polvilhável

Figura 1.5 - Representação das áreas de enxofre molhável e enxofre polvilhável

Como se verifica nas fábricas de herbicidas e insecticidas/fungicidas, as secções encontram-se separadas fisicamente através de paredes, existindo espaços abertos para passagem de pessoas e transporte de materiais.

Como se pode verificar na figura 1.5, cada secção pode conter uma ou mais zonas de trabalho. A secção de enxofre molhável (EM) possui duas áreas de trabalho:

. Em relação à secção de enxofre polvilhável (EP), esta possui apenas uma área de trabalho, .

1.4 – Objectivos do trabalho

Esta dissertação para obtenção do grau de mestre possui vários objectivos:

- **Conhecer o complexo industrial Sapec Agro Portugal** – Este surge como o primeiro objectivo após a apresentação à empresa, pretendendo uma adaptação ao ambiente fabril. Pretende-se conhecer as três unidades fabris do complexo, assim como os processos realizados em cada uma;
- **Estudo teórico da reacção de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica e preparação dos ensaios** – Após a adaptação à empresa pretende-se estudar e preparar os ensaios a realizar;
- **Realização de um ensaio em escala laboratorial** – É necessário realizar um ensaio em escala laboratorial para determinar como se comporta o processo, materiais e equipamentos a uma escala mais pequena;
- **Realização de um ensaio em escala piloto** – Surge como objectivo realizar um ensaio na instalação piloto de síntese, para verificar como se processa a passagem para uma escala superior;
- **Realização de três ensaios de validação de processo na instalação piloto de síntese** – Após a verificação do comportamento do processo em escala piloto, pretende-se realizar três ensaios de validação, com o objectivo de comprovar que o processo é viável e apresenta resultados consistentes nos três ensaios;
- **Análise de resultados e comparação entre ensaios** – Surge como objectivo seguinte a análise e comparação de resultados obtidos em cada ensaio, para determinar a viabilidade do processo.
- **Optimização de processo** – Em seguida pretende-se determinar que optimizações podem ser efectuadas ao processo de fabrico com um objectivo de melhoria constante.

2 – Deltametrina

2.1 – Insecticidas

Cerca de 75% das espécies animais no mundo são insectos. Apesar de alguns serem predadores benéficos e polinizadores, a maioria são considerados pestes, actuando como competidores em termos alimentares e como vectores de doenças infecciosas ou parasitárias. Não surge como surpresa que a espécie humana tenha tentado, desde muito cedo, controlar este tipo de pestes ^[11]. Apesar da necessidade de controlar estas espécies de animais existir desde a antiguidade, a verdadeira explosão no uso de insecticidas ocorreu no século XX, mais concretamente na segunda guerra mundial (1940), em que se introduziu um novo conceito de controlo de insectos – insecticidas sintéticos orgânicos, entre os quais o DDT (*Dicloro-Difenil-Tricloroetano*) e BHC (β -hexaclorociclohexano)^[12].

Insecticidas são agentes de natureza química ou biológica que têm como propósito controlar insectos, sendo que esse controlo pode resultar na morte do insecto ou impedir que este tenha um comportamento considerado destrutivo. Os insecticidas podem ter origem natural ou sintética sendo utilizados em conjunto com outros compostos em diferentes formulações.

Existem várias classes de insecticidas, sendo que cada uma delas tem características, estrutura molecular, modos de acção e aplicações diferentes. Estas classes são: organoclorados, organofosfatos, organossulfurados, carbamatos, formamidas, dinitrofenóis, organoestanhos, piretróides, nicotinóides, espinozinos, pirazoles, piridazinones, quinazolina, botânicos, sinergistas/activadores, antibióticos, fumigantes, inorgânicos, biorracionalis e benzoilureias^[13].

A deltametrina, objecto de estudo desta dissertação, é um insecticida da classe dos piretróides.

2.1.1 – Insecticidas piretróides

Piretróides são compostos análogos às piretrinas, substâncias insecticidas obtidas através da flor de uma espécie de crisântemos, *Chrysanthemum cinerariaefolium*. As piretrinas naturais são insecticidas que se degradam muito facilmente na presença da luz solar, ao contrário dos piretróides. No início do século XX foi descoberta que a estrutura activa das piretrinas era bastante semelhante à estrutura de ésteres ácidos carboxílicos de ciclo propano.

Desde esse momento existiu um foco na investigação e desenvolvimento de produtos sintéticos análogos a estes compostos. Apesar do primeiro piretróide sintético, resmetrina, ser colocado no mercado em 1966, o verdadeiro avanço foi atingido em 1972, com a descoberta de 3 compostos: permetrina, cipermetrina e deltametrina. Hoje em dia, e apesar da permetrina, cipermetrina e deltametrina terem sido descobertos há cerca de 40 anos, estes compostos ainda são muito utilizados em formulações insecticidas ^[14].

A procura de piretróides está relacionada com a resistência a outros insecticidas como carbamatos e organofosfatos.

Os piretróides são insecticidas e acaricidas sintéticos, não sistémicos, que actuam por contacto directo ou ingestão e têm um mecanismo de acção semelhante aos insecticidas organoclorados, mas são substancialmente mais seguros para os mamíferos. Estes insecticidas são compostos muito atractivos devido à sua elevada potência, toxicidade selectiva, estabilidade em contacto com a luz e facilidade de se degradar nos seres vivos vertebrados.

Estes compostos alteram o normal funcionamento do sistema nervoso central, reagindo com os canais de sódio nos nervos. Os canais de sódio dependentes de voltagem geram um potencial de acção em células excitáveis, função essa alterada pelos insecticidas piretróides. Estes alteram a cinética de propagação dos canais de sódio retardando a activação e inactivação, assim, prolongam as correntes associadas à despolarização da membrana celular. A função nervosa fica rapidamente comprometida, tendo geralmente como efeitos: tremores, descoordenação, hiperactividade e paralisia.^[15]

Observando os sintomas e o modo de acção sobre os canais de sódio, os piretróides podem ser separados em duas classes, tipo I e tipo II. Os piretróides de tipo I produzem descargas nervosas repetitivas, causando agitação, hiperexcitação, debilidade e tremores corporais. Por sua vez os piretróides de tipo II produzem despolarização e bloqueio de nervos dependentes de estímulos, causando hiperactividade, descoordenação, convulsões e contorções. A deltametrina é um composto do tipo II.

2.2 – Caracterização de deltametrina

A deltametrina foi descoberta em 1974 por Elliot e seus colegas de trabalho, entrando nos mercados em 1978. Passado 40 anos, continua a ser um dos insecticidas sintéticos mais importantes e mais utilizados em protecção de culturas. Este insecticida é utilizado contra pestes como Lepidoptera (borboletas e traças), Hemiptera (especialmente afídios), Coleoptera (besouros) e Diptera (moscas). Para determinar o impacto desta substância activa é necessário proceder a uma análise mais aprofundada das suas características. ^[16]

Deltametrina, de nome IUPAC [S]- α -ciano-3-fenoxibenzil[1R,3R]-cis-3[2,2-dibromovinil]-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxilado, com a formula molecular $C_{22}H_{19}Br_2NO_3$, é um insecticida piretróide do tipo II com a fórmula estrutural representada na figura 2.1

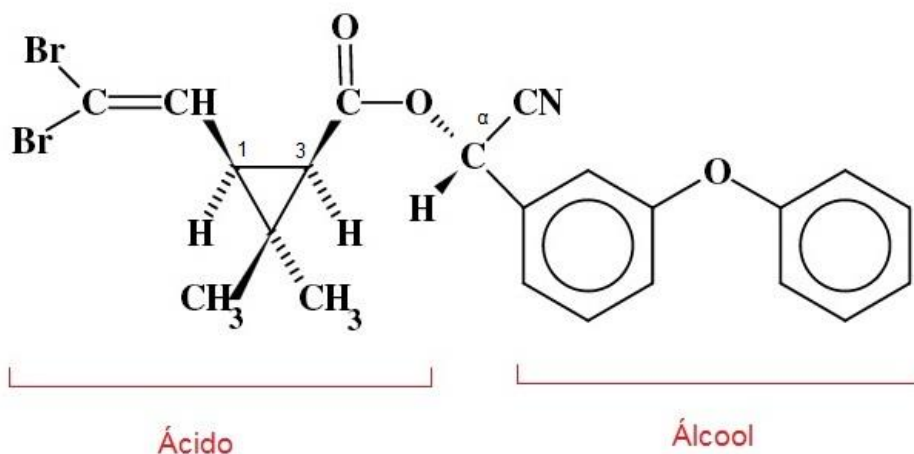


Figura 2.1 - Estrutural molecular de deltametrina técnica

Fazendo uma análise estrutural da deltametrina, pode verificar-se que esta possui um grupo funcional ácido e um grupo funcional álcool. Diferentes componentes da molécula têm uma determinada influência na capacidade insecticida da mesma. Os átomos de bromo no grupo funcional ácido influenciam a velocidade de fotodegradação da deltametrina no ambiente (comparativamente a outros insecticidas que não possuem estes conjunto de átomos, como é o exemplo da cipermetrina). O isomerismo do anel ciclopropano tem influência na toxicidade, tendo a configuração 1R actividade insecticida, ao contrário da configuração 1S. O grupo ciano, associado ao carbono α também tem influência na toxicidade em relação aos insectos, sendo o composto com a configuração S um insecticida, ao contrário do composto com a configuração R, inerte. ^[17]

Como pode ser observado na figura 2.1 este composto é opticamente activo, contendo três carbonos assimétricos (1,3 e α), existindo oito possíveis estereoisómeros. O isómero com a configuração 1R,3R,S α CN é um insecticida poderoso enquanto o 1R,3R,R α CN é um composto inactivo. Como apenas o isómero S tem acção insecticida, após a reacção de síntese de deltametrina e obtenção da mistura racémica, é necessário separar os dois estereoisómeros.

Na tabela 2.1 encontram-se indicadas algumas propriedades da deltametrina técnica:

Tabela 2.1– Propriedades da deltametrina técnica

Propriedade	Característica
Aparência	Pó esbranquiçado
Pureza	≥98%
Peso molecular	505,2 g/mol
Ponto de fusão	99-102°C
Solubilidade em água (25°C)	0,2 µg/l
Coeficiente de partição octanol/água (25°C)	Log K _{OW} = 4,6
Pressão de vapor (25°C)	1,2 x 10 ⁻⁸ Pa

Como se pode verificar na tabela 2.1, a deltametrina técnica: ^[15]

- Possui uma solubilidade em água bastante baixa. Em solução aquosa, este composto é estável em pH ácido e neutro, sofrendo hidrólise em pH básico;
- Tem uma natureza apolar, como revela o coeficiente de partição octanol/água. Este valor indica um potencial de bioacumulação;
- Apresenta uma volatilidade bastante baixa, como mostra a pressão de vapor deste composto.

O principal modo de acção da deltametrina em insectos é a disrupção reversível da actividade dos canais de sódio sensíveis a voltagem (CSSV). Os CSSV's são cruciais no controlo da excitabilidade eléctrica e estão envolvidos na iniciação e propagação de potenciais de acção.

A deltametrina, insecticida piretróide do tipo II, mantém os canais de sódio abertos durante tempo suficiente para que o potencial da membrana fique despolarizado, ao ponto de não conseguir gerar potenciais de acção. A função nervosa fica rapidamente comprometida, tendo geralmente como efeitos: tremores, descoordenação, hiperactividade, paralisia e morte.

[18]

2.3 – Formulações contendo deltametrina

Devido às propriedades físico-químicas da deltametrina, como um ponto de fusão elevado (100-102 °C) e baixa solubilidade em água (0,2 µg/l a 25°C), esta matéria activa pode ser formulada como um produto líquido ou sólido.

2.3.1 – Principais formulações utilizadas a nível mundial

As principais formulações contendo deltametrina, para uso vegetal a nível mundial são:^[19]

- Concentrado emulsionável (EC),
- Emulsão em óleo (EW),
- Suspensão concentrada (SC),
- Grânulos dispersíveis em água (WG),
- Pó molhável (WP),
- Pastilhas dispersáveis em água (WT),
- Grânulos emulsionáveis (EG),
- Pó polvilhável (DP).

Relativamente ao uso veterinário, este composto é distribuído sob a forma de:

- **Coleiras para cães e gatos** – coleiras de plástico ou tecido que contêm a matéria activa;
- **Líquido para imersão de gado** – Líquido contendo a matéria activa no qual se mergulha completamente o gado;
- **Pour-on** – Formulações prontas a utilizar, aplicáveis no dorso de animais de criação;
- **Sprays** – Matéria activa diluída em água, pulverizada em gado;
- **Champôs, sabonetes, sprays para cães e gatos** – Produtos prontos a usar no tratamento de parasitas externos, em animais domésticos.

2.2.2 – Formulações utilizadas pela Sapec Agro Portugal

A Sapec Agro Portugal utiliza deltametrina como matéria-prima em dois tipos de formulação: agroquímica e veterinária.

Delstar® e Podrina® são duas formulações agroquímicas (insecticidas) comercializadas pela Sapec Agro Portugal, tendo as seguintes características e método operativo:

- **Podrina®** – É um insecticida piretróide que actua por contacto e ingestão, através do bloqueio da transmissão dos impulsos nervosos nos insectos. Está indicado para o controlo da traça da batata armazenada (*Phthorimaea operculella*). Este produto é formulado como um pó polvilhável (DP), com a fórmula indicada na tabela 2.2:

Tabela 2.2 – Formulação de Podrina®

Descrição	Unidades	Quantidade
	Kg	
	Kg	

- **Delstar®** – É um insecticida piretróide com acção de contacto e ingestão. Actua no sistema nervoso, como modulador dos canais de sódio. Este produto tem uma acção repelente sobre os insectos, ajudando a prevenir novos ataques. É formulado como concentrado para emulsão (EC), com a fórmula indicada na tabela 2.3:

Tabela 2.3 – Formulação Fórmula de Delstar®

Descrição	Unidades	Quantidade
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Lt	

Relativamente a formulações veterinárias contendo deltametrina, não existe nenhuma comercializada pela Sapec Agro Portugal neste momento. No entanto, existem vários lotes industriais em teste que potencialmente podem ser comercializados:

- **Deltametrina**

Tabela 2.4– Formulação Fórmula de Deltametrina

Descrição	Unidades	Quantidade
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Kg	

- **Sapecunol® Champô**

Tabela 2.5– Formulação de Sapecunol®

Descrição	Unidades	Quantidade
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Kg	
	Lt	
	Kg	
	Kg	
	Kg	

- **Ercis Vet**

Tabela 2.6– Formulação de Ercis Vet

Descrição	Unidades	Quantidade

3 – Instalação piloto de síntese

O desenvolvimento de novos processos e produtos, a um nível industrial, segue um padrão determinado, partindo de uma escala laboratorial (até 1 kg de produto) passando para uma escala piloto (até 50 Kg de produto) e terminando numa escala industrial.

Com objectivo de desenvolver e otimizar novos processos e produtos, em 2008 a Sapec Agro Portugal cria a instalação piloto de síntese, sendo a mesma melhorada em 2013 para instalação de boas práticas de fabrico - GMP (*Good Manufacturing Practice*).

A instalação piloto de síntese encontra-se num edifício isolado, junto à fábrica de insecticidas e fungicidas, com dois andares e uma zona exterior destinada a equipamentos auxiliares. A figura 3.1 representa esquematicamente a instalação.

Figura 3.1 - Representação da instalação piloto de síntese

No primeiro andar encontram-se os principais equipamentos destinados a reacções:

- Reactor em aço inoxidável de , com camisa de circulação , ;
- Reactor vitrificado de , com camisa de circulação ;
- Reactor em aço inoxidável de ;
- Reactor em aço inoxidável de , com camisa de circulação ;
- Reactor em aço inoxidável de , com resistências eléctricas .

Ainda no piso 1, localizam-se os equipamentos auxiliares:

- Sistema de controlo térmico Huber, que controla a temperatura do reactor de e do secador rotativo a vácuo (piso 0);
- Lavador de gases.
Filtro a vácuo móvel, associado ao reactor de

No piso 0, encontram-se:

- Zonas de descarga dos reactores de , para remover o produto através de válvulas ,
- Secador rotativo a vácuo, com objectivo de remover solventes de produto húmido (wet cake's),
- Centrífuga, com o intuito de filtrar produto proveniente dos reactores.

Na zona exterior localizam-se o Chiller, o depósito de água associado ao Chiller, um permutador de placas destinado ao arrefecimento e uma caldeira a gás para aquecimento.

Estas três zonas estão ligadas através de uma serie de tubagens que contêm os fluídos de controlo térmico (óleo térmico da Huber, óleo térmico da caldeira a gás e mistura agua/propilenoglicol do chiller) e linha de vácuo.

No topo da instalação situa-se uma Unidade de Tratamento de Ar (UTA) que tem como objectivo controlar a qualidade do ar (temperatura e humidade) que circula dentro da instalação. Esta unidade possui uma estrutura que permite um isolamento térmico e acústico do equipamento. Todo o ar insuflado na sala será filtrado com cerca de 10 renovações horárias, contendo 20% de ar novo e 80% de ar recirculado. Na figura 3.2 encontra-se representada

esquemáticamente a UTA e a localização da extracção e insuflação dentro da instalação piloto de síntese.

Figura 3.2 - Representação esquemática da Unidade de Tratamento de ar

3.1 – Descrição e caracterização do equipamento de reacção

No processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica é apenas utilizado o reactor em aço inoxidável .

Este equipamento permite operações de síntese para obter até cerca de de produto final. O reactor possui um volume útil de e está equipado com uma camisa na qual circula um óleo térmico capaz de suportar uma vasta amplitude de temperaturas de , através do qual é possível controlar a temperatura do reactor.

O óleo pode ser aquecido utilizando a unidade de aquecimento Huber e arrefecido utilizando o permutador de placas de .

A tampa do reactor possui , estando ligadas a acessórios, com as seguintes funções:

Na figura 3.3 encontra-se o diagrama do conjunto .



Figura 3.3 - Diagrama do conjunto

Como se pode observar na figura 3.3, o reactor possui um agitador que funciona com um motor de velocidade variável . A descarga é realizada , através de uma válvula de descarga.

Apesar do estar representado, este não será utilizado durante o processo de epimerização e purificação de deltametrina crude em deltametrina técnica.

3.2 – Descrição e caracterização do equipamento auxiliar

No processo de epimerização e purificação de deltametrina crude em deltametrina técnica são utilizados vários equipamentos de auxílio ao reactor:

- **Sistema de controlo térmico Huber**

A temperatura é um ponto crítico do processo, existindo a necessidade de aquecimento e arrefecimento, em diferentes fases do mesmo. É necessário utilizar um sistema de controlo de temperatura que consiga atingir essas temperaturas e mantê-las, com a mínima variação possível.

Utiliza-se o sistema Huber, no qual circula óleo térmico SilOil M20.235.20, que permite atingir temperaturas entre . O óleo circula entre o sistema Huber e o reactor de , utilizando uma resistência interna no caso de necessidade de aquecimento e uma ligação externa de água/propilenoglicol no caso de necessidade de arrefecimento.

- **Sistema de refrigeração, Chiller e permutador de placas:**

Para garantir o arrefecimento do reactor de é utilizada uma máquina de frio (Chiller) que fornece uma mistura água/propilenoglicol a um circuito constituído por um tanque, um conjunto de tubagens, válvulas e um permutador de placas, onde é arrefecido o óleo que circula na camisa do reactor.

A composição da mistura água/propilenoglicol é muito importante, no sentido de garantir que o fluído refrigerante não solidifica dentro das tubagens e não ocorrem danos no interior do chiller ou nos equipamentos a arrefecer. A tabela 3.1 relaciona a composição percentual da mistura refrigerante com a temperatura de mudança de fase da mesma.^[20]

Tabela 3.1 – Características da mistura água/propilenoglicol

%v/v propileno glicol	0	10	19	29	40	50	60
Temperatura de mudança de fase (° C)	0	-3	-8	-14	-22	-34	-48

A mistura utilizada contem aproximadamente v/v propilenoglicol e v/v água.

- **Filtro de vácuo:**

Após a descarga do produto do reactor é necessário filtrar, de modo a separar sólidos de líquidos. Utiliza-se um filtro de vácuo, móvel, constituído por um reservatório para recolha de solventes, um suporte com aberturas de cerca de 1 cm de diâmetro, um filtro e uma zona de recolha de solventes. O produto filtrado retira-se pelo topo tendo este equipamento uma tampa para que o vácuo seja mais eficaz e não ocorra contaminação do produto. Os solventes retiram-se pela base, através de uma válvula de descarga, no fim da operação ou quando o recipiente está cheio.

- **Secador rotativo de vácuo:**

Após a filtração do produto existe a necessidade de o secar de modo a remover o solvente/humidade em excesso do mesmo. É utilizado um secador rotativo a vácuo composto por uma peça em forma de duplo cone, encamisado, onde circula óleo quente, um ciclone, para retenção de partículas aspiradas pelo sistema de vácuo, um condensador, onde se condensam os líquidos evaporados e um depósito de recolha de condensados, através do qual é feito o vácuo neste equipamento. A temperatura do óleo é regulada na unidade Huber. A temperatura da mistura propilenoglicol/água, alimentada ao condensador, deve ser tal que assegure a condensação do solvente.

O produto a secar é alimentado através da boca do secador e removido do mesmo modo. Os solventes são recolhidos num depósito de recolha de condensados, localizado por baixo do condensador.

No anexo 12.1 encontram-se fichas de especificação técnica e fotografias correspondentes aos diferentes equipamentos utilizados na instalação piloto de síntese.

3.3 – Condições GMP (Good Manufacturing Practice)

Como foi enunciado anteriormente, a deltametrina técnica pode ser utilizada em formulações de agroquímicos e formulações de medicamentos veterinários. A área de medicamentos veterinários é uma área sensível, sendo necessário cuidados especiais e medidas redobradas para garantir a qualidade dos produtos. Os fabricantes de medicamentos veterinários têm de assegurar que todas as operações integradas de fabrico são efectuadas em conformidade com as GMP/BPF (*Good Manufacturing Practice/Boas Práticas de Fabrico*) e com as devidas autorizações necessárias. ^[21]

Nesse sentido em 2013, a Sapec Agro Portugal tomou medidas para tornar a sua instalação piloto de síntese, numa instalação GMP/BPF, com o objectivo de poder fabricar e tratar matérias activas, que por sua vez serão utilizadas em medicamentos veterinários, com garantia de qualidade reconhecida.

GMP/BPF é a parte da gestão de qualidade que garante que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, relativamente aos padrões de qualidade adequados à sua utilização. Existe uma grande preocupação com a produção e o controlo de qualidade dos produtos.

Os requisitos básicos das boas práticas de fabrico são:[22]

- Todos os processos de fabrico são definidos com clareza, são sistematicamente revistos tendo em conta a experiência adquirida e são provados capazes de produzir consistentemente produtos medicinais com a qualidade e especificação necessárias;
- Validação de etapas críticas do processo de fabrico e de mudanças significativas ao mesmo;
- Todas as instalações GMP/BPF necessitam:
 - Pessoal qualificado;
 - Espaço adequado;
 - Equipamentos e serviços apropriados;
 - Materiais, recipientes e letreiros correctos;
 - Procedimentos e instruções de operação aprovadas, de acordo com o sistema de qualidade farmacêutico
 - Transporte e armazenamento adequado.
- Instruções e procedimentos escritos de uma forma clara e linguagem inequívoca, especialmente aplicável a este tipo de instalações;
- Os procedimentos têm de ser executados de forma correcta, sendo os operadores instruídos nesse sentido;
- Os registos são realizados, manualmente ou automaticamente, durante o processo de fabrico, o que demonstra que todas as etapas definidas no procedimento são executadas e que a qualidade e quantidade de produto foi a expectável;
- Quaisquer desvios ao procedimento são devidamente registados e investigados, com o objectivo de determinar a causa dos mesmos e corrigi-los posteriormente;
- Os registos de produção incluem a distribuição, o que permite consultar a história completa de cada lote de uma forma acessível;
- A distribuição de produtos minimiza qualquer risco para a sua qualidade e tem em conta as GDP/BPD (*Good Distribution Practice/Boas Práticas de Distribuição*);
- Existe um sistema disponível para a recolha de qualquer lote de produto, seja em vendas ou distribuição;
- Reclamações em relação ao produto são examinadas, sendo as causas de defeito investigadas e tomadas medidas para prevenir uma nova ocorrência.

As instalações e equipamentos utilizados para o fabrico de medicamentos veterinários devem cumprir determinadas condições pré-estabelecidas:[23]

- As instalações e equipamento de fabrico devem estar adaptados às operações a efectuar;
- A disposição e utilização das instalações e do equipamento processam-se de forma a minimizar o risco de erros e permitir uma limpeza e manutenção eficazes, a fim de evitar a contaminação cruzada e, em geral, qualquer efeito danoso na qualidade do produto;

- As instalações e equipamento previstos para os processos de fabrico que sejam vitais para a qualidade dos produtos devem ser previamente aprovadas;
- As instalações devem ser mantidas em boas condições de higiene, havendo controlo ambiental (temperatura e humidade).

Após a remodelação levada a cabo pela Sapec Agro Portugal, a instalação piloto de síntese encontra-se devidamente preparada para o fabrico e tratamento de matérias activas de produtos veterinários, sendo necessário validar os processos de produção correspondentes.

4 – Descrição dos materiais a utilizar

Neste capítulo são abordados os materiais, e suas características, utilizados no processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica. Esta análise é necessária para compreender as condições necessárias à realização do processo.

4.1 – Deltametrina Crude

Deltametrina cruda, matéria-prima deste processo, tem a fórmula molecular $C_{22}H_{19}Br_2NO_3$ e é uma mistura racêmica contendo 50% de isômero R e 50% isômero S. É utilizada exclusivamente para preparação de deltametrina técnica. Na figura 4.1 encontra-se representada a estrutura molecular destes estereoisômeros.



Figura 4.1 - Estrutura molecular do isômero S e isômero R

Apesar de existir bastante informação sobre a deltametrina técnica, existe muito pouca informação sobre esta mistura racêmica. A informação contida na tabela 4.1, foi retirada de um documento MSDS (Material *Safety Data Sheet* - Ficha de Dados de Segurança de Material) enviada pelo fornecedor.

Tabela 4.1 - Propriedades da deltametrina cruda

Propriedade	Característica
Aparência	
Pureza	
Peso molecular	
Solubilidade em água (20 °C)	
Solubilidade em álcool isopropílico (20 °C)	

4.2 – Álcool isopropílico

O álcool isopropílico ou propano-2-ol, de fórmula molecular C_3H_7OH (figura 4.2), é um líquido incolor e inflamável com um odor semelhante ao do etanol. É principalmente usado como solvente em tintas e surfactantes, mas também pode ser utilizado como álcool anti-séptico, solvente reaccional ou na produção de cosméticos e pesticidas. ^[24]

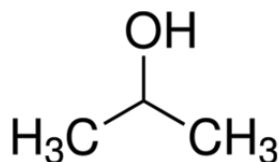


Figura 4.2 - Estrutura molecular do álcool isopropílico

Na tabela 4.2 encontram-se indicadas algumas propriedades consideradas relevantes do álcool isopropílico:

Tabela 4.2 - Propriedades do álcool isopropílico

Propriedade	Característica
Aparência	Líquido transparente
Pureza	100%
Peso molecular	60,1 g/mol
Ponto de ebulição	82,5 °C
Densidade (20 °C)	785 Kg/m ³
Solubilidade em água	Completa
Coefficiente de partição octanol/água (25 °C)	Log Kow = 0,05
Pressão de vapor (20 °C)	4,3 kPa

4.3 – Di-isopropilamina

A di-isopropilamina, de fórmula molecular $C_6H_{15}N$ (figura 4.3), é um líquido transparente com um forte odor a amoníaco. Esta amina secundária é principalmente utilizada em agroquímicos como os herbicidas trialate e dialate. [25]

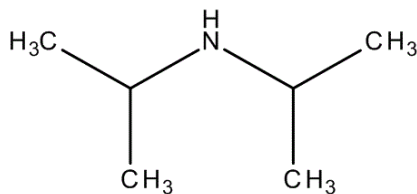


Figura 4.3 - Estrutura molecular da di-isopropilamina

Na tabela 4.3 encontram-se as propriedades consideradas relevantes da di-isopropilamina:

Tabela 4.3 - Propriedades da di-isopropilamina

Propriedade	Característica
Aparência	Líquido transparente
Pureza	99,5
Peso molecular	101,19 g/mol
Ponto de ebulição	84 °C
Densidade (20 °C)	722 Kg/m ³
Solubilidade em água (20 °C)	100 g/l
Pressão de vapor (20 °C)	64 hPa

4.4 – Trietilamina

A trietilamina, de fórmula molecular $C_6H_{15}N$ (figura 4.4), é um líquido transparente com um forte odor a amoníaco. Esta amina é maioritariamente usada em síntese orgânica, como aceitador de ácidos orgânicos ou como agente de precipitação em operações de precipitação e purificação. [25]

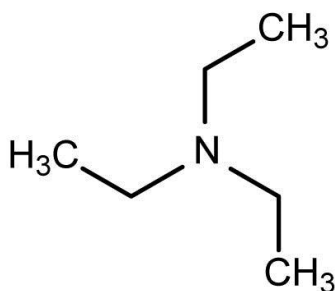


Figura 4.4 - Estrutura molecular da trietilamina

Na tabela 4.4 encontram-se as propriedades consideradas relevantes da trietilamina:

Tabela 4.4 - Propriedades da trietilamina

Propriedade	Característica
Aparência	Líquido transparente
Pureza	$\leq 100\%$
Peso molecular	101,19 g/mol
Ponto de ebulição	88,8 °C
Densidade (20 °C)	725,5 Kg/m ³
Coeficiente de partição octanol/água (25 °C)	Log Kow = 1,15
Solubilidade em água (20 °C)	1,7 g/l
Pressão de vapor (20 °C)	68,99 hPa

4.5 – Ácido acético glacial

O ácido acético glacial, de fórmula molecular $C_2H_4O_2$ (figura 4.5), é um líquido transparente de odor pungente. Este composto é utilizado principalmente na produção de acetato de vinil e anidrido acético. A diferença entre ácido acético e ácido acético glacial é a pureza, sendo o primeiro uma diluição em água e o segundo um composto no estado puro. [26]

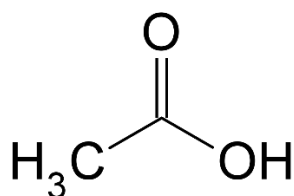


Figura 4.5 - Estrutura molecular de ácido acético glacial

Na tabela 4.5 encontram-se as propriedades consideradas relevantes do ácido acético glacial:

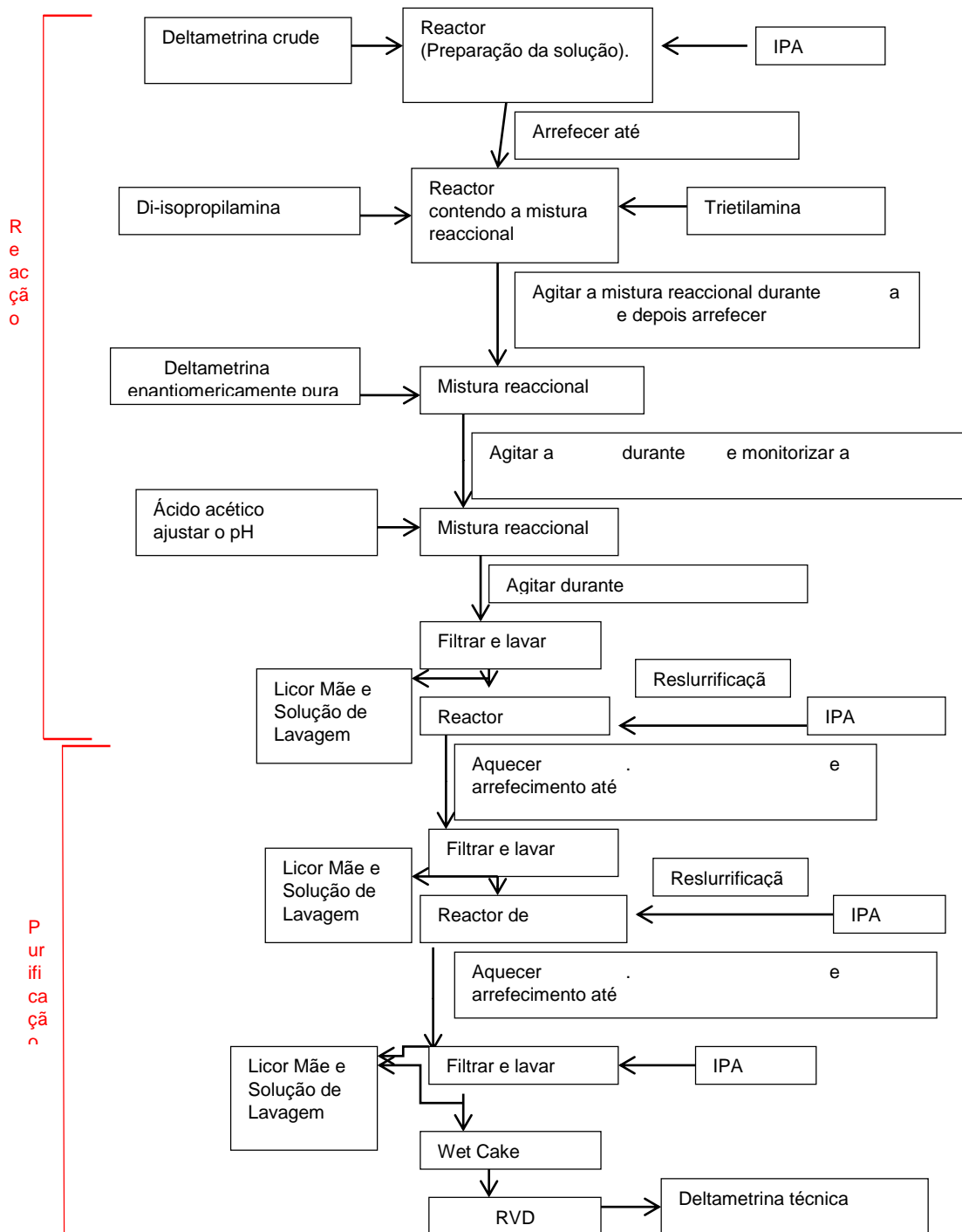
Tabela 4.5 - Propriedades do ácido acético glacial

Propriedade	Característica
Aparência	Líquido transparente
Pureza	100%
Peso molecular	60,05 g/mol
Ponto de fusão	17 °C
Ponto de ebulição	116-118 °C
Densidade (20 °C)	1050 Kg/m ³
Coeficiente de partição octanol/água (25 °C)	Log Kow = -0,17
Solubilidade em água (20 °C)	1000 g/ml
Pressão de vapor (20 °C)	15,4 hPa

5 – Processo de epimerização e purificação deltametrina cruda em deltametrina técnica

Como foi referido anteriormente, para obter deltametrina técnica partindo de uma mistura racémica de isómero R e isómero S (deltametrina cruda) é necessário proceder à epimerização e purificação da matéria-prima.

O diagrama em baixo representa o processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica.



Este processo pode ser dividido em duas fases: a reacção de epimerização e a purificação do produto. É necessário uma descrição mais detalhada e explicação de cada passo deste processo para melhor compreender o mesmo.

5.1 – Reacção de epimerização

Epímeros são estereoisómeros que estruturalmente diferem apenas num carbono assimétrico. No caso da deltametrina, a diferença está no carbono α (ver figura 2.1), sendo o isómero com a configuração 1R,3R,S α CN um insecticida poderoso enquanto o 1R,3R,R α CN, um composto inactivo. Como a matéria-prima deste processo (deltametrina crude) contém aproximadamente 50% de isómero R e 50% de isómero S, é necessário proceder a uma epimerização. Uma epimerização é uma reacção química, utilizando um catalisador ácido ou básico, que actua sobre o carbono α e potencia a conversão entre a forma R e a forma S do centro quiral. [27]

A reacção de epimerização tem o seguinte procedimento:

1. Carregar o reactor com _____ de álcool isopropílico (Lot-1) a _____ e iniciar a agitação a _____. Adicionar a deltametrina crude _____.

2. Carregar o reactor com _____ de IPA (Lot-1) e agitar a _____.

3. Arrefecer a mistura reaccional até _____.

4. Adicionar Di-isopropilamina seguida de Trietilamina.
5. Após a adição, agitar a mistura reaccional a durante .
6. Arrefecer a mistura reaccional até .
7. Semear a mistura reaccional com de Deltametrina técnica .
8. Agitar a mistura reaccional a durante . Após as , monitorizar o conteúdo de isómero R, submetendo uma amostra. Se a quantidade de isómero R for inferior a , iniciar o próximo passo.
9. Adicionar ácido acético glacial e ajustar o pH entre . Agitar a mistura durante .

10. Descarregar a massa reaccional para um recipiente limpo e filtra-la. Recolher o licor mãe de filtração

11. Lavar o bolo com IPA (Lot-2). Recolher a solução de lavagem num recipiente e os cristais para um outro recipiente (poly bag).

5.2 – Purificação do produto

Após a recolha dos cristais analisa-se uma amostra dos mesmos, obtendo geralmente uma percentagem de isómero R entre os . Como o objectivo deste processo é obter deltametrina técnica com percentagem de isómero R inferior a , é necessário purificar o produto.

A purificação do produto será realizada com recurso a duas recristalizações, utilizando álcool isopropílico. O álcool isopropílico

Recristalização é um processo utilizado para purificar componentes sólidos. O princípio básico deste processo consiste em dissolver os cristais numa determinada quantidade de solvente, a quente, e arrefecer a solução de modo a obter cristais mais puros. Este princípio encontra-se dependente das impurezas que se pretende separar serem mais solúveis no solvente que o produto, após o arrefecimento. Este processo pode ser repetido as vezes necessárias, até obter a pureza pretendida. ^[28]

A purificação do produto tem o seguinte procedimento:

12. Carregar o reactor com a massa reaccional, adicionar álcool isopropílico (Lot-3) e aquecer a mistura a _____, _____.
13. Arrefecer lentamente a mistura reaccional até _____.
14. Descarregar a massa reaccional para um recipiente limpo e filtra-la. Recolher o licor mãe de filtração.
15. Lavar o bolo com IPA (Lot-4). Recolher a solução de lavagem num recipiente e os cristais para um recipiente _____.
16. Carregar o reactor com a massa reaccional, adicionar álcool isopropílico (Lot-5) e aquecer a mistura a _____, _____.

17. Arrefecer lentamente a mistura reaccional até .
18. Descarregar a massa reaccional para um recipiente limpo e filtra-la. Recolher o licor mãe de filtração.
19. Lavar o bolo com IPA (Lot-6). Recolher a solução de lavagem num recipiente e os cristais para um outro recipiente (poly bag)
20. Carregar a mistura (wet cake) no secador, definir a temperatura entre os e secar o material sob vácuo durante .

6 – Análise de modo e efeito de falha (FMEA)

FMEA (Análise de modo e efeito de falha) é uma ferramenta essencial no estudo e planeamento de um projecto. Pode ser definida como um processo sistemático para identificar potenciais falhas antes de estas ocorrerem, com o objectivo de minimizar ou eliminar o risco associado às mesmas. Idealmente a análise FMEA seria realizada por uma equipa multidisciplinar, em que cada membro adicionaria os seus conhecimentos especializados.

Os formulários são desenvolvidos de acordo com o critério de cada empresa não existindo padronização. A tabela 6.1 representa uma FMEA utilizada pela Sapec Agro Portugal.

Tabela 6.1– FMEA genérico

RISK PRIORITY NUMBER (RPN)	
DETECÇÃO	
OCORRÊNCIA	
SEVERIDADE	
ACÇÕES TOMADAS	12
RESPONSÁVEL E DATA PREVISTA DE CONCLUSÃO	
ACÇÕES RECOMENDADAS	11
RISK PRIORITY NUMBER (RPN)	10
DETECÇÃO	9
CONTROLO DO PROCESSO ACTUAL	8
OCORRÊNCIA	7
POTENCIAIS CAUSAS / MECANISMOS DE FALHA	6
Classe (SC / CC / HI)	5
SEVERIDADE	4
POTENCIAL EFEITO DA FALHA	3
POTENCIAL MODO DE FALHA	2
FUNÇÃO DO PROCESSO / REQUISITOS	1

Para um melhor entendimento da realização da análise FMEA, é necessário explicar o que significa cada campo de preenchimento:


- 1. Função do processo/requisitos:** A intenção, propósito ou objectivo do processo. A função deve ser escrita de uma maneira concisa e fácil de entender;
- 2. Potencial modo de falha:** A falha, o problema ou a oportunidade de melhoria. Para cada função do processo deve ser listada a potencial falha do sistema, podendo existir mais que um modo de falha por função;

3. **Potencial efeito da falha:** As consequências causadas pelos modos de falha. Podem ser para o processo, produto ou cliente, devendo ser descritas em termos simples.
4. **Severidade:** A severidade indica a gravidade do potencial efeito do modo de falha. Quanto mais grave e crítico é o efeito, maior será o índice de severidade. Neste caso a severidade depende da classificação toxicológica das matérias activas ou dos produtos formulados em causa, bem como das quantidades utilizadas. Pode assumir valores de 1 (mínima) a 10 (muito alta).
5. **Classe (SC/CC/HI):** Consequências lesionais e sintomáticas para os animais, em que SC representa uma característica com impacte significativo para os animais, CC uma característica com impacte crítico para os animais e HI uma característica com impacte alto para os animais;
6. **Potenciais causas/mecanismos de falha:** As causas geradoras do modo de falha. Se uma causa ocorre, então o correspondente modo de falha também ocorre. Podem ocorrer varias causas/mecanismos de falha para cada modo de falha;
7. **Ocorrência:** Índice que corresponde a um número estimado de falhas que podem ocorrer. Tem um significado relativo, sendo determinado sem considerar a severidade ou probabilidade de detecção. A ocorrência apresenta valores entre 1 (remota) e 10 (muito alta);
8. **Controlo do processo actual:** Método de controlo do processo em vigor utilizado com o objectivo de prevenir ou detectar a ocorrência e as potenciais causas/mecanismos de falha;
9. **Detecção:** Probabilidade de detecção da falha, pelos sistemas de controlo, antes que esta atinja os clientes. O Índice de detecção apresenta valores entre 1 (muito pequena) e 10 (muito elevada). Este pode ser reduzido adicionando ou melhorando os controlos do processo;
10. **Risk Priority Number (RPN):** O número de prioridade de risco é o produto do índice de severidade, ocorrência e detecção. Este valor permite definir a prioridade da falha e é utilizado para classificar as deficiências do processo;
11. **Acções recomendadas:** Tarefas recomendadas para reduzir ou minimizar o risco associado aos potenciais modos de falha. Estas devem considerar os controlos de processo existentes, a prioridade, o custo e o efeito da acção;
12. **Acções tomadas:** Acção específica implementada para reduzir o risco a um nível aceitável. Deve ser relacionada com uma acção recomendada e após implementada é necessário rever a severidade, ocorrência, detecção e RPN do processo.

Na tabela 6.2 encontra-se representado a proposta FMEA para o processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica.

Os campos Severidade, Classe, Detecção e Risk priority não se encontram preenchidos, pois o seu preenchimento é geralmente efectuado pela chefia e pela divisão veterinária responsável pelo projecto. Esta análise de modo e efeito de falha foi executada com base no estudo teórico das características deste tipo de análise, nas características do processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica e em FMEA's realizadas anteriormente por parte de uma equipa multidisciplinar da Sapec Agro Portugal.

Tabela 6.2 - FMEA proposta para o processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica

	PROCESSO: DELTAMETRINA		ÁREA: INSTALAÇÃO PILOTO DE SÍNTESE								FMEA nº: IPS-001-a					
	EQUIPA:															
	FABRICANTE: SAPEC			FÁBRICA: SETUBAL					DATA (ORIG.): 11/fev/14		DATA REVISÃO: 11/fev/14					
FASE DE PROCESSO	NO PRODUTO				STATUS ACTUAL				MEDIDAS CORRECTIVAS			STATUS MELHORADO				
FUNÇÃO DO PROCESSO / REQUISITOS	POTENCIAL MODO DE FALHA	POTENCIAL EFEITO DA FALHA	SEVERIDADE	Classe (SC / Ocorrência)	POTENCIAIS CAUSAS / MECANISMOS DE FALHA	OCORRÊNCIA	CONTROLO DO PROCESSO ACTUAL	DETECÇÃO	RISK PRIORITY	ACÇÕES RECOMENDADAS	RESPONSÁVEL E DATA PREVISTA DE CONCLUSÃO	ACÇÕES TOMADAS	SEVERIDADE	OCORRÊNCIA	DETECÇÃO	RISK PRIORITY

7 – Ensaios

Foram realizados cinco ensaios completos e um incompleto do processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica.

Os dois primeiros ensaios, em laboratório e na instalação piloto de síntese, procederam-se em simultâneo, com um desfasamento de 4 horas. O objectivo deste desfasamento foi entender como o processo se desenrola numa escala mais pequena, fazendo em seguida a transição para uma escala maior. Seguidamente realizou-se um ensaio que ficou incompleto devido a problemas de equipamento. Posteriormente realizaram-se três ensaios de validação de processo na instalação piloto de síntese.

Como o procedimento experimental é igual para cada ensaio, quer seja em laboratório ou em escala piloto, decidiu-se dividir a apresentação dos ensaios em quatro pontos:

- **Preparação do ensaio** – a preparação é igual para cada ensaio, logo não é necessário repetir esta informação;
- **Ensaio em laboratório** – descrição do ensaio realizado à escala laboratorial;
- **Terceiro ensaio de validação na instalação piloto de síntese** – apesar de serem realizados 4 ensaios completos nesta instalação, foi decidido apresentar apenas um, já que os restantes são bastante semelhantes. As diferenças residem nos resultados, tempos de operação e problemas experimentais, que serão apresentados posteriormente;
- **Problemas experimentais** – descrição dos problemas experimentais que surgiram em cada ensaio e sua resolução.

7.1 – Preparação do ensaio

Uma etapa muito importante antes da realização de cada ensaio é a sua preparação. Apesar da quantidade de reagentes ser diferente (escalas, pesagens, etc.), o procedimento é o mesmo em cada um dos ensaios. No anexo 12.2 encontra-se a folha de registos utilizada para este processo. O preenchimento de uma folha de registos padronizada garante que se conhece todos os elementos que acontecem ao longo da execução experimental.

Além do preenchimento da folha de registos, existem três elementos comuns à preparação de cada ensaio: limpeza dos equipamentos, e pesagem dos reagentes.

- **Limpeza de equipamentos** – Para evitar a contaminação cruzada entre o último produto presente nos equipamentos e o produto seguinte, é necessário realizar uma limpeza eficaz dos mesmos. Foi criada uma check-list de limpeza (anexo 12.3) para cada equipamento com o intuito de garantir que não existe presença de impurezas indesejadas provenientes do produto anterior. É necessária a verificação dessa check-list antes do início de cada ensaio experimental e cada vez que se troca de equipamento durante uma operação (exemplo: trasfega do reactor de para o filtro de vácuo).
- – A deltametrina cruda é um produto com aspecto viscoso e de difícil manuseamento.

Retira-se uma amostra da matéria-prima para que seja efectuado controlo de qualidade. Na figura 7.1 encontram-se sequencialmente: a consistência da matéria-prima, e uma amostra de matéria-prima.

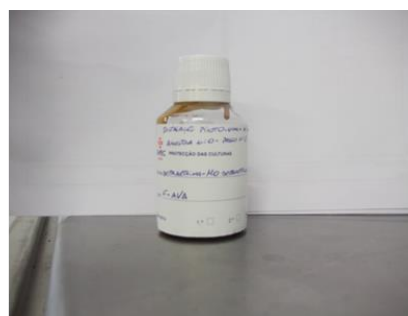
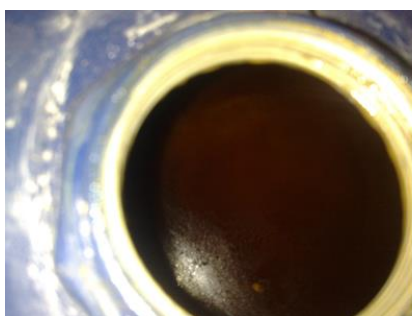


Figura 7.1 - Consistência,

e a amostra de matéria-prima

- **Pesagem dos reagentes** – A medição dos reagentes deve ser realizada através do peso, utilizando uma balança. Nos casos em que a quantidade a utilizar surge em unidade de volume, é necessária a conversão em unidade de massa através da densidade de cada reagente (Capítulo 4).

7.2 – Ensaio em laboratório

O ensaio teve início no dia , sendo a conclusão prevista dia

Após a verificação da limpeza do reactor de vidro de , montagem do equipamento (reactor de vidro e sistema de aquecimento Huber) e pesou-se os reagentes a utilizar no processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica.

A tabela 7.1 apresenta a quantidade de cada reagente utilizado neste processo:

Tabela 7.1 - Quantidade de reagentes utilizados

Componentes	Quantidade
Deltametrina (Crude)	
Álcool Isopropílico (Lot-1)	
Álcool Isopropílico (Lot-2)	
Álcool Isopropílico (Lot-3)	
Álcool Isopropílico (Lot-4)	
Álcool Isopropílico (Lot-5)	
Álcool Isopropílico (Lot-6)	
Di-isopropilamina (DIPA)	
Trietilamina (TEA)	
Ácido Acético Glacial	
Deltametrina Enantiomericamente Pura	

– Adicionaram-se ao reactor de vidro de , com agitação de , de álcool isopropílico (Lot-1), seguido de de deltametrina cruda . , a deltametrina cruda fica agarrada às paredes do reactor e ao copo de vidro utilizado na pesagem e adição. Utilizou-se os restantes de IPA para lavar o copo e o reactor de modo a arrastar o máximo de matéria-prima.

Iniciou-se o aquecimento do reactor a sob agitação, com o objectivo de .

Tabela 7.2 – Aquecimento a

Hora	Reactor (°C)	Huber(°C)		Agitação (rpm)	Observações
		Óleo	Set-point		

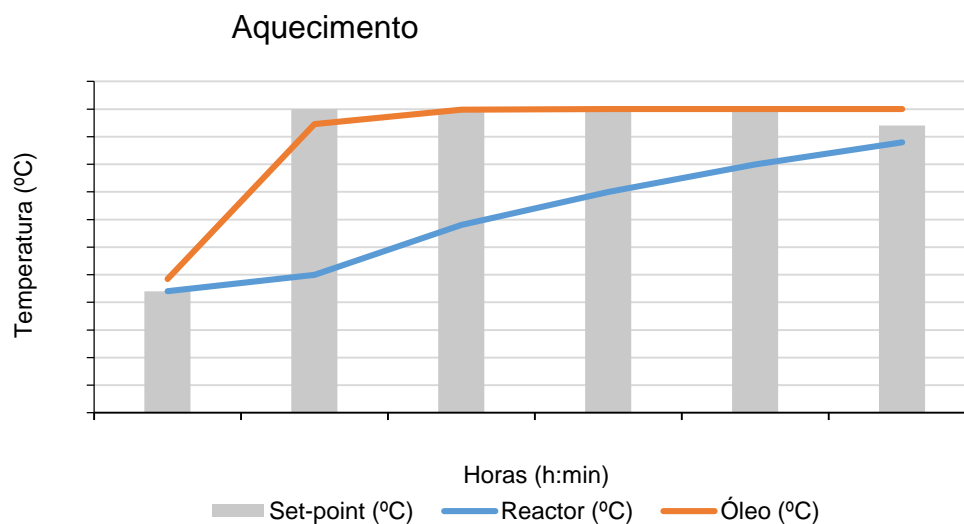


Gráfico 7.1– Aquecimento a

Após ser atingida a temperatura de , deixou-se a mistura em agitação durante , para garantir .



Figura 7.2 - Deltametrina

após de agitação

– Realizou-se a trasfega para outro reactor de vidro, com o objectivo de arrefecer a mistura reaccional até . Em seguida ligou-se a agitação e procedeu-se ao arrefecimento sob agitação.

Tabela 7.3 - Arrefecimento a e agitação da mistura reaccional

Hora	Reactor (°C)	Julabo (°C)		Agitação (rpm)
		Fluido térmico	Set-point	

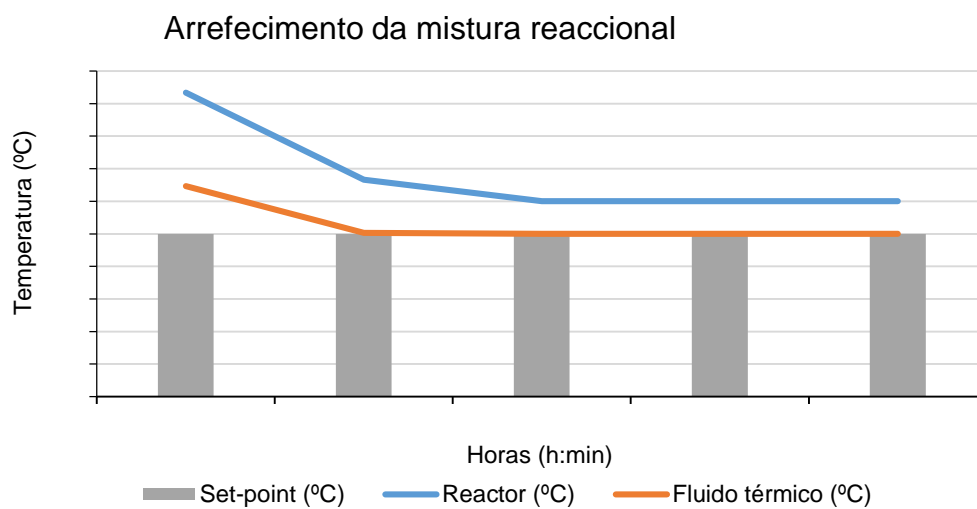


Gráfico 7.2– Arrefecimento a e agitação da mistura reaccional

Como se verifica na figura 7.2,

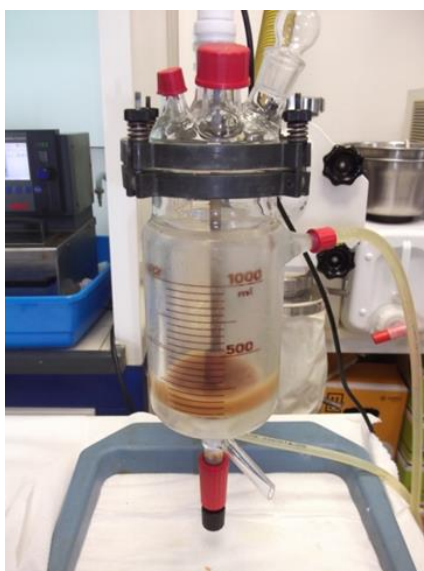


Figura 7.3 - Mistura reaccional após arrefecimento e agitação

. – Pesou-se e adicionou-se de Di-isopropilamina e de Trietilamina ao reactor contendo a mistura reaccional. Como se pode observar na figura 7.4 . Deixou-se o reactor em agitação e temperatura constantes durante .



Figura 7.4 - Mistura reaccional após a adição de di-isopropilamina e trietilamina

. – Iniciou-se o arrefecimento da mistura reaccional para a temperatura de .

. – Após atingir a temperatura pretendida, adicionou-se de deltametrina técnica, com o objectivo de . Manteve-se o reactor em agitação e temperatura constantes durante .

– Depois de a agitar, retirou-se uma amostra e enviou-se para o laboratório para análise da percentagem de isómero R presente na mistura, ficando à espera dos resultados.

. – As análises laboratoriais indicaram que a percentagem de isómero R presente na mistura era , logo procedeu-se ao acerto do pH da mistura através da adição de ácido acético glacial. Foi necessária a adição de de ácido acético glacial para o valor de pH atingir os .

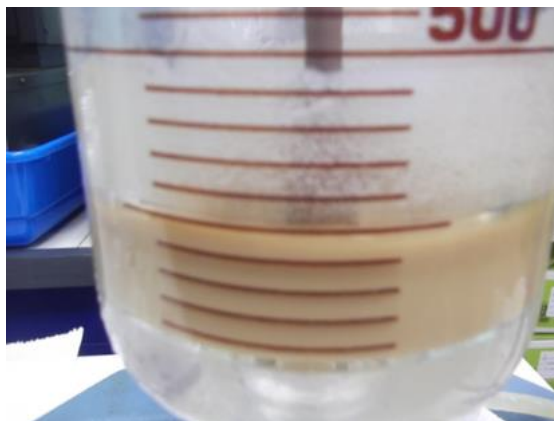


Figura 7.5 - Mistura reaccional após o acerto de pH

. – Descarregou-se o produto, filtrando em seguida a mistura reaccional a vácuo, utilizando um funil de Büchner. Recolheu-se o licor mãe de filtração. Lavou-se os cristais com de álcool isopropílico (Lot-2), sendo recolhidos e pesados os cristais obtidos.

Figura 7.6 - Solução de lavagem, licor mãe de filtração e cristais respectivamente

– Procedeu-se a montagem do equipamento para realizar a primeira purificação (recristalização). Este equipamento consiste numa placa de aquecimento, um recipiente para aquecimento de água, balão de vidro e instalação para destilação (ver figura 7.7)

. – Procedeu-se à alimentação de de álcool isopropílico (Lot-3) e cristais, ligando a agitação a uma velocidade de .

. Seguidamente adicionou-se os restantes de IPA (Lot-3), aproveitando para lavar as paredes do reactor e o agitador.

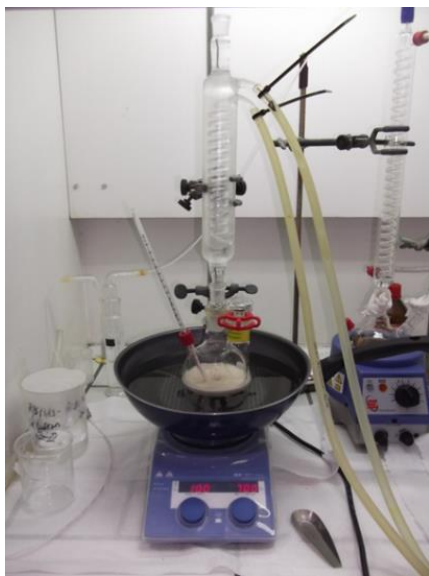


Figura 7.7 - Fim da adição dos componentes ao balão de vidro

. – Iniciou-se o aquecimento da mistura reaccional a _____, utilizando água como fluido térmico (set-point da placa de aquecimento foi de _____), cobrindo-a com papel de alumínio para minimizar perdas de calor e tornar o aquecimento mais eficiente.

Tabela 7.4 - Aquecimento a _____ e agitação

Hora	T _{BV} (°C)	T _{água} (°C)	Observações

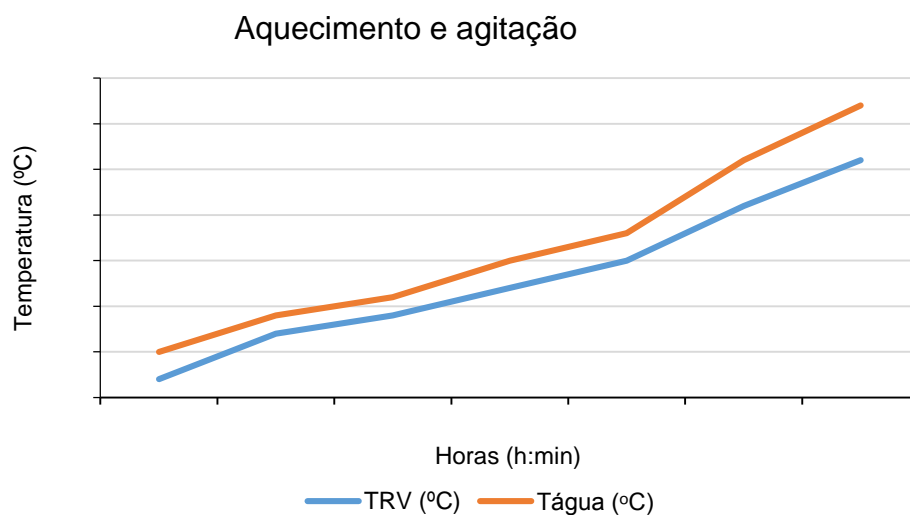


Gráfico 7.3– Aquecimento a e agitação até

Como se pode observar na figura 7.8, . Desligou-se o aquecimento, mantendo a agitação e deixando a mistura arrefecer à temperatura ambiente.



Figura 7.8 - Mistura reaccional após aquecimento a

. – A mistura reaccional solidificou no interior do balão de vidro, como se pode observar na figura 7.9,

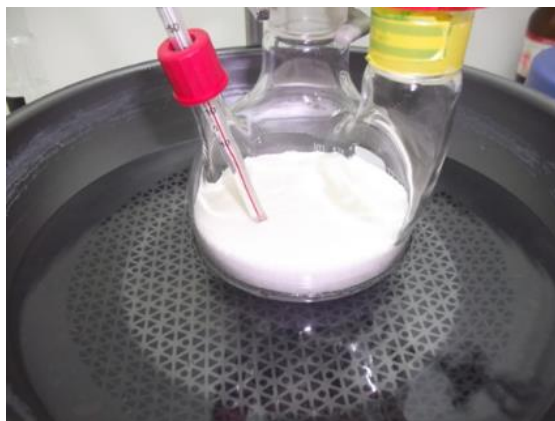


Figura 7.9 - Massa reaccional sólida no interior do balão de vidro de

Como a mistura reaccional solidificou no interior do balão de vidro, torna-se impossível realizar a filtração.

. – Adicionou-se álcool isopropílico correspondente à fase de lavagem (Lot-4). Adicionou-se pequenas quantidades de álcool em cada adição e, com o auxílio de uma vareta de vidro, tentou quebrar-se a massa sólida e formar de novo um slurry. Utilizou-se durante este processo, sendo usados na lavagem após a filtração dos cristais . Após a filtração recolheu-se o filtrado e a solução de lavagem, retirando uma amostra de cada um deles para controlo de qualidade.



Figura 7.10 - Cristais recolhidos após a filtração

. – Carregou-se o reactor de vidro com os cristais recolhidos e de álcool isopropílico (Lot-5), ligando a agitação a .

. Como se pode observar na figura 7.11, a mistura forma uma papa de difícil agitação.

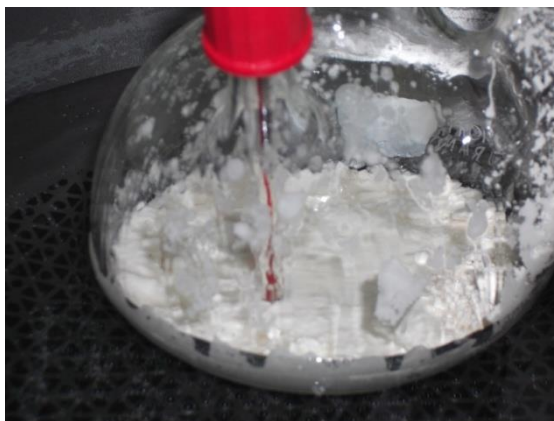


Figura 7.11 - Mistura reaccional após a adição de cristais e álcool isopropílico

. – Iniciou-se o aquecimento da mistura reaccional a _____, utilizando água como fluido térmico (set-point da placa de aquecimento foi de _____). Com o intuito de reduzir o tempo de aquecimento isolou-se completamente o banho de aquecimento com papel de alumínio, não sendo possível a medição da temperatura da água.

Tabela 7.5 - Aquecimento a _____ e agitação

Hora	T _{RV} (°C)	Agitação (RPM)	Observações

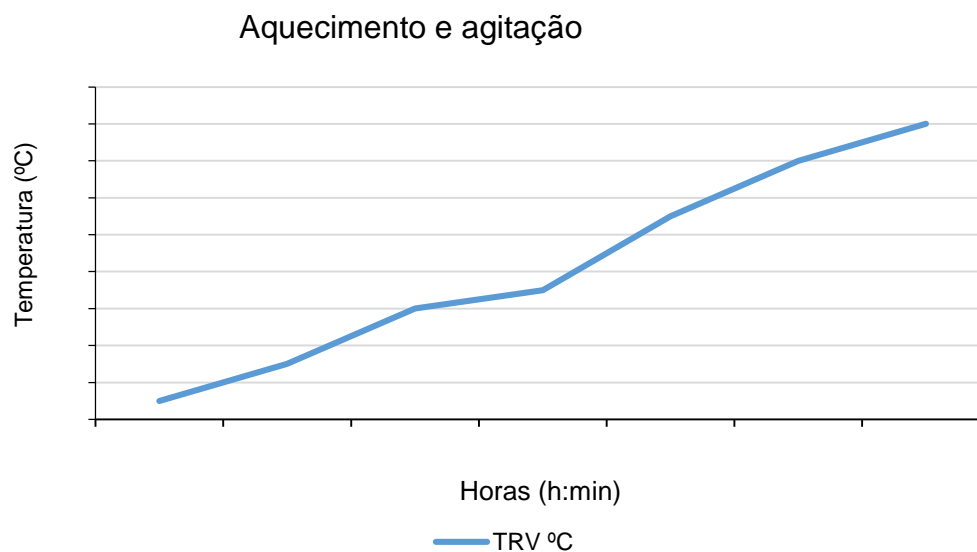


Gráfico 7.4– Aquecimento a e agitação

. – Após realizou-se a trasfega para um copo de vidro para que não ocorresse cristalização no balão de vidro. Ao entrar em contacto com o vidro frio a mistura começou a cristalizar instantaneamente, absorvendo o solvente e formando aglomerados. Como é visível na figura 7.12, a mistura encontra-se completamente cristalizada.



Figura 7.12 - Mistura completamente cristalizada à temperatura de

. – Adicionou-se álcool isopropílico correspondente à fase de lavagem (Lot-6), utilizando para remover a massa do copo de vidro e para lavar o produto após a filtração. Após a filtração recolheu-se o filtrado e a solução de lavagem, recolhendo uma amostra de cada um deles para controlo de qualidade.

. – Colocou-se os cristais obtidos dentro de uma capsula para secagem utilizando uma estufa com set-point de . Secou-se o produto na estufa durante , sendo posteriormente retirado e enviado para controlo de qualidade.

7.3 – Terceiro ensaio de validação na instalação piloto de síntese (Reactor de)

Como apresentação de ensaio na instalação piloto de síntese foi escolhido o terceiro ensaio de validação do processo, com inicio dia e fim dia

Após a verificação da limpeza do reactor de e pesou-se os reagentes a utilizar no processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica.



Figura 7.13 - Verificação de limpeza do reactor e pesagem da deltametrina cruda

A tabela 7.6 apresenta a quantidade de cada reagente utilizado neste processo:

Tabela 7.6 - Quantidade de reagentes utilizados

Componentes	Quantidade
Deltametrina (Crude) (Lot-2)	
Álcool Isopropílico (Lot-1)	
Álcool Isopropílico (Lot-2)	
Álcool Isopropílico (Lot-3)	
Álcool Isopropílico (Lot-4)	
Álcool Isopropílico (Lot-5)	
Álcool Isopropílico (Lot-6)	
Di-isopropilamina (DIPA)	
Trietilamina (TEA)	
Ácido Acético Glacial	
Deltametrina Enantiomericamente Pura	

1

1

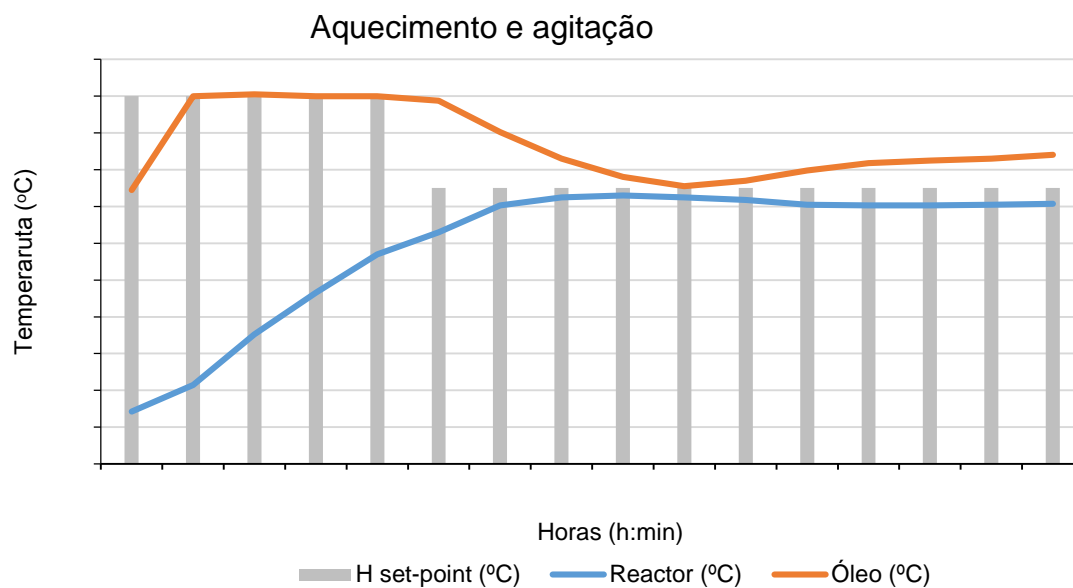


Gráfico 7.5 - Aquecimento a

Após se atingir os , deixou-se a mistura em agitação durante ,



Figura 7.14 -

. – Iniciou-se o arrefecimento da mistura reaccional, abrindo as válvulas de refrigeração de ligação do Chiller à Huber e reduzindo o set-point para .

Tabela 7.8 - Arrefecimento a e agitação da mistura reaccional

Horas	Reactor (°C)	Huber (°C)		Observações
		Set-point	Óleo	

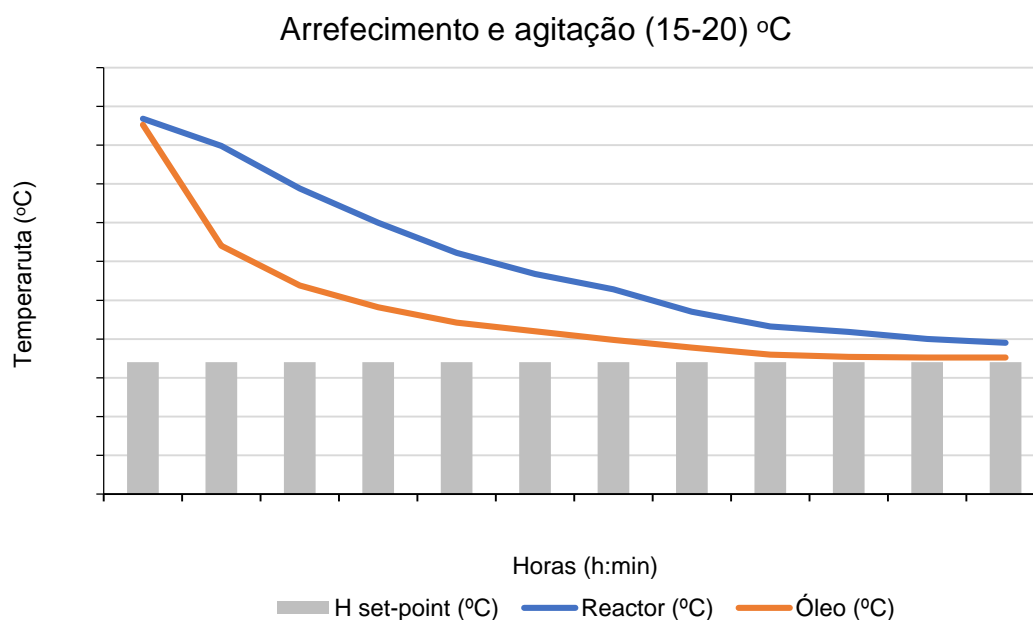


Gráfico 7.6 - Arrefecimento a e agitação da mistura reaccional

Como se verifica na figura 7.15, após o arrefecimento a a mistura

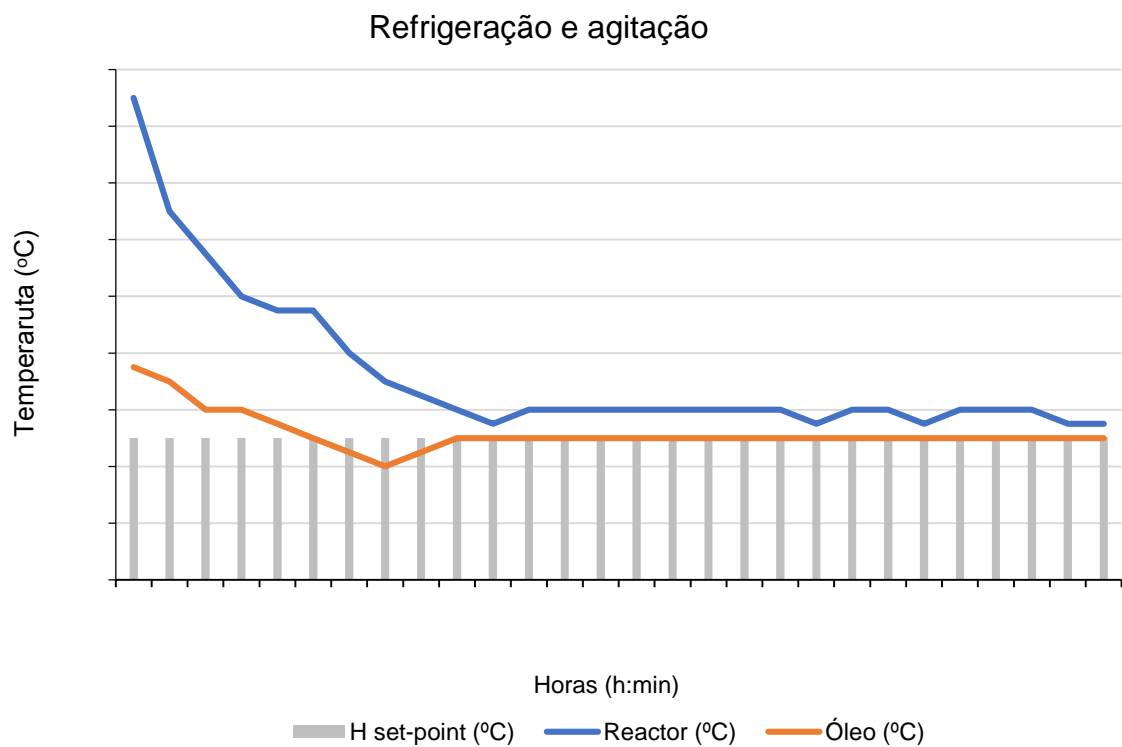


Gráfico 7.7 - Refrigeração a e agitação da mistura reaccional até

Como se pode verificar na figura 7.16, após refrigeração e agitação durante , a



Figura 7.16 - Mistura reaccional após refrigeração a e agitação durante

 . – Desligou-se a Huber e abriram-se as válvulas do Chiller a 100%, utilizando o permutador de placas para refrigerar o óleo térmico que por sua vez refrigera o reactor.

Tabela 7.10 - Arrefecimento a e agitação da mistura reaccional

Hora	Reactor (°C)	Chiller (°C)	
		Set-point	Água

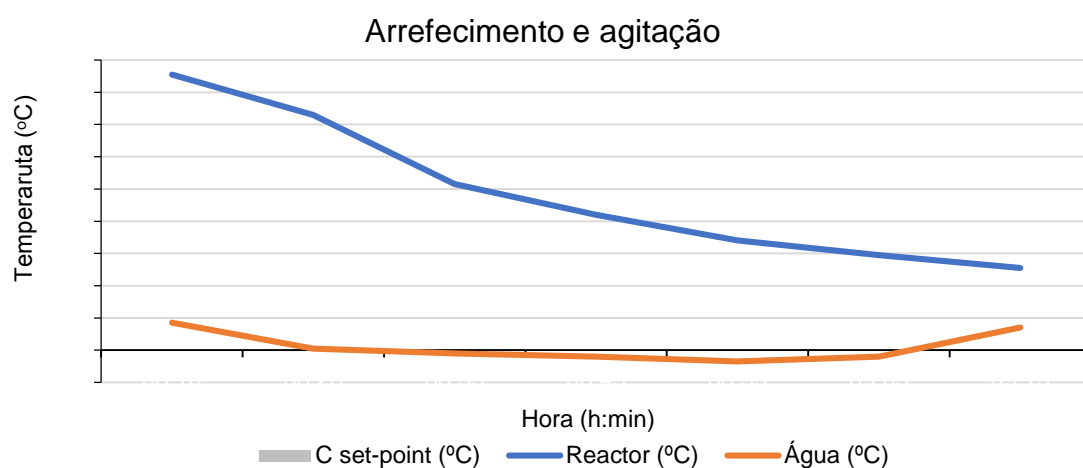


Gráfico 7.8 - Arrefecimento a e agitação da mistura reaccional

. – Após atingir a temperatura pretendida, adicionou-se de deltametrina técnica previamente pesada, . Manteve-se o reactor em agitação a temperatura constante durante .

Tabela 7.11 - Refrigeração a e agitação da mistura reaccional

Horas	Reactor (°C)	Chiller (°C)		Observações
		Set-point	Água	

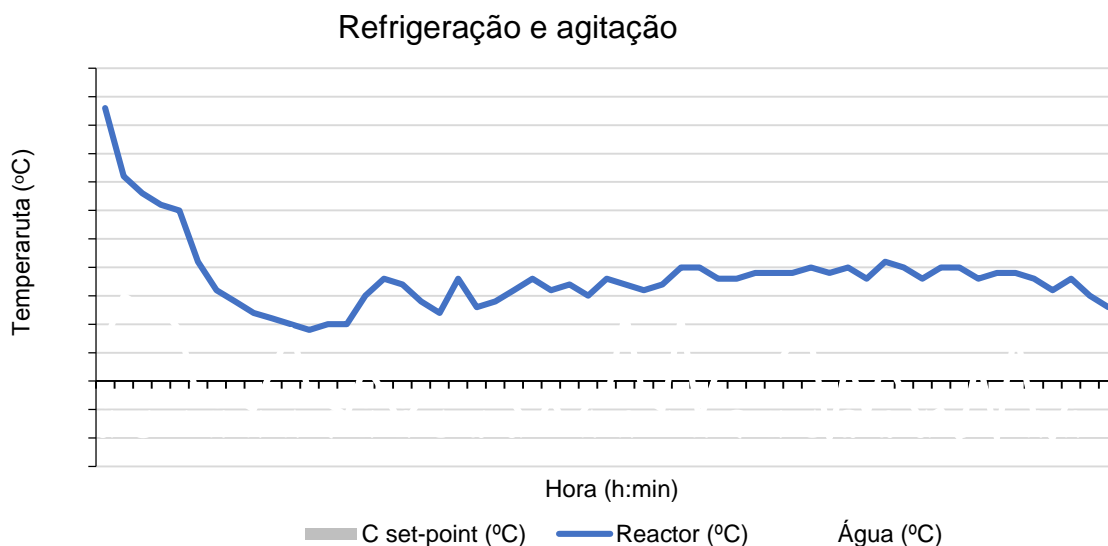


Gráfico 7.9 - Refrigeração a e agitação da mistura reaccional

Como se pode observar no gráfico 7.9, não se verificaram alterações significativas na temperatura durante as de agitação e refrigeração a .



Figura 7.17 - Mistura reaccional após a refrigeração a e agitação

— Passadas as de refrigeração e agitação, retirou-se uma amostra da mistura reaccional, enviando-a para controlo de qualidade com o intuito de determinar o conteúdo de isómero R. Manteve-se o reactor em agitação durante a análise à amostra recolhida.

. — Como os resultados da amostra revelam uma percentagem de isómero R inferior a , pode passar-se para o próximo passo do ensaio. Caso a percentagem de isómero R fosse superior a , seria necessário agitar durante adicionais, retirando uma nova amostra e enviando para novo controlo de qualidade. Adicionou-se ácido acético glacial, lentamente, , neutralizando o pH da mistura

para valores entre . Inicialmente adicionou-se de ácido e mediu-se o valor de pH. Como o valor obtido se encontrava fora do intervalo, foi necessário adicionar mais ácido.

Tabela 7.12 - Medição de pH em função da quantidade de ácido adicionado

Horas	Qtd. total de ácido adicionado (L)	pH	T (°C)

Como se pode observar na figura 7.18 e tabela 7.12,



Figura 7.18 - Adição do ácido acético glacial ao reactor

Foi retirada uma amostra após a adição de de ácido e analisada no laboratório, de modo a obter uma leitura mais correcta do valor de pH da mistura. A uma temperatura de o valor de pH foi .

. Como o valor obtido se encontra dentro do intervalo, passou-se ao passo seguinte.

. – Descarregou-se a mistura reaccional para um recipiente (balde inox limpo), com o objectivo de fazer o transporte até ao filtro de vácuo. Filtrou-se a vácuo, recolhendo o licor

mãe de filtração para uma bilha de . Retirou-se uma amostra e enviou-se para controlo de qualidade.



Figura 7.19 - Filtração da mistura reaccional

Em seguida procedeu-se à lavagem do wet cake obtido utilizando o balde de aço inox para verter de álcool isopropílico (Lot-2) sobre o mesmo. A lavagem realizou-se de forma lenta e gradual, vertendo de álcool de cada vez, deixando-os escorrer através do wet cake. Entre cada uma destas operações abriu-se o wet cake, utilizando uma espátula, com o objectivo de aumentar a área de contacto entre o IPA e o wet cake. No final da lavagem , como se observa na figura 7.20.



Figura 7.20 - Produto após a lavagem com álcool isopropílico

. – Recolheram-se os cristais e a solução de lavagem, retirando uma amostra de cada componente e enviando para controlo de qualidade.

Figura 7.21 - Amostras de licor mãe de filtração, solução de lavagem e cristais, respectivamente

– Procedeu-se à primeira purificação, através de uma recristalização do produto obtidos no passo anterior. Adicionou-se aproximadamente de álcool isopropílico (Lot-3) ao reactor de , utilizando um funil de modo a minimizar desperdícios, e ligou-se a agitação a . Em seguida adicionam-se os cristais, utilizando os restantes de IPA para lavar o funil de adição, o agitador e as paredes do reactor.



Figura 7.22 - Fim da adição dos cristais e álcool isopropílico

Ligou-se a Huber com um set-point de e iniciou-se o aquecimento do reactor a sob agitação, .

Tabela 7.13 - Aquecimento a 100°C e agitação da mistura reaccional

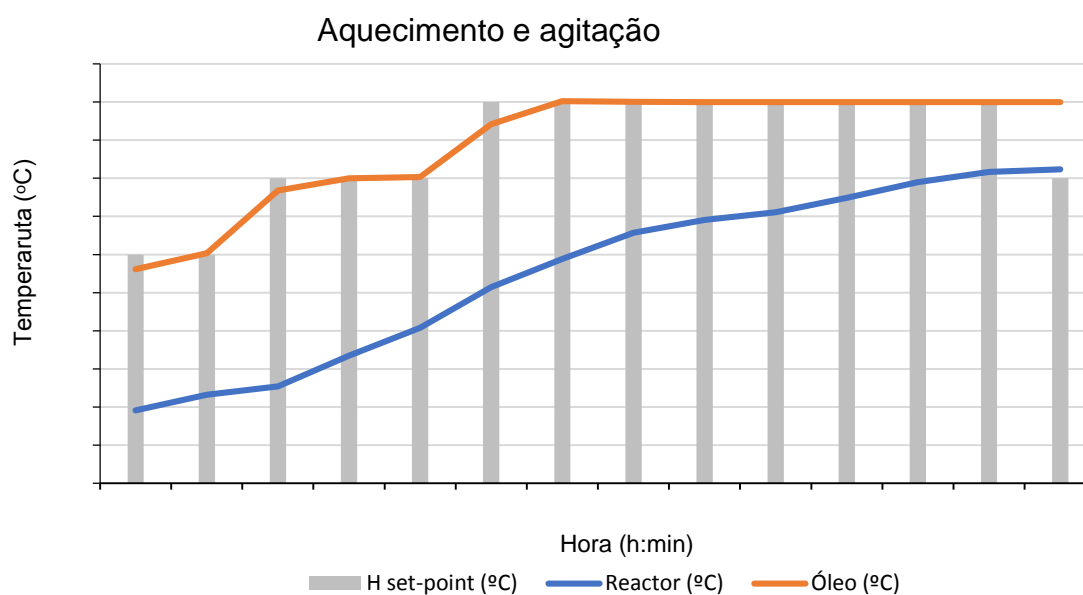
[illegible]

Gráfico 7.10 - Aquecimento a 100°C e agitação da mistura reaccional



Figura 7.23 -

A figura 7.23 representa a . Graficamente esta progressão pode ser comparada a uma função arco tangente em que a inflexão da curva se situa aproximadamente nos , exemplificada no gráfico 7.11.

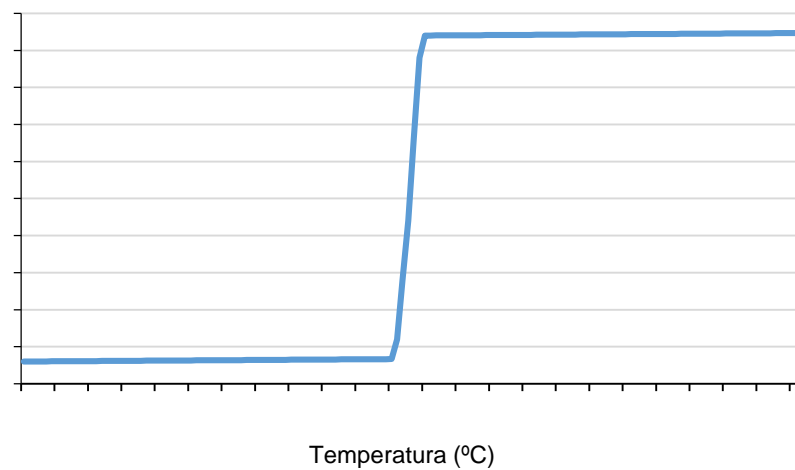


Gráfico 7.11 - Representação da

A mistura encontra-se com um aspecto

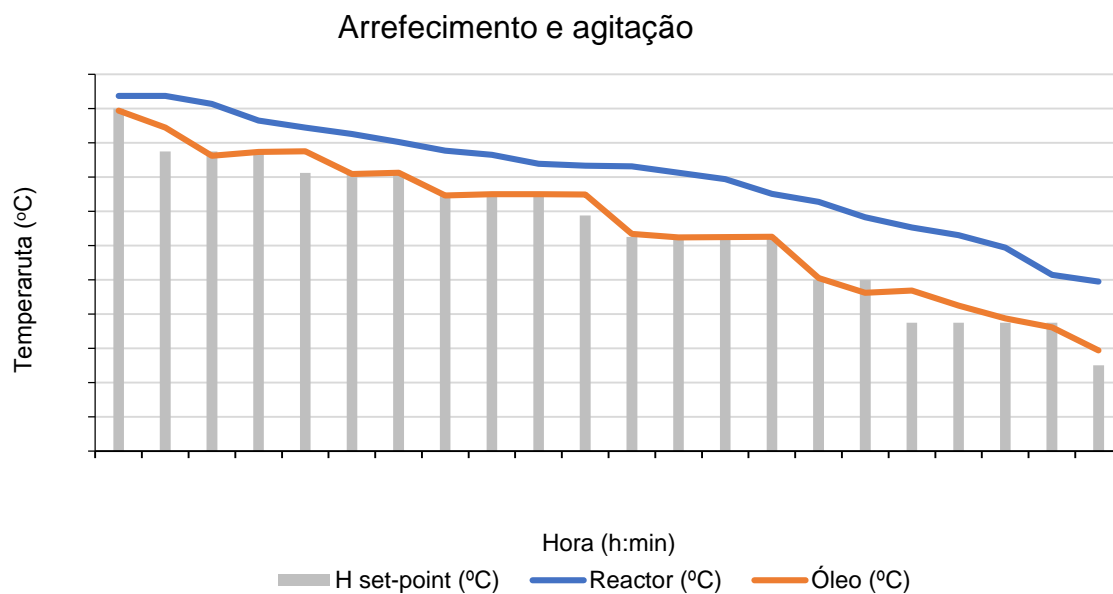


Gráfico 7.12 - Arrefecimento a e agitação da mistura reaccional



Figura 7.24 –

A figura 7.24 representa a

. Quando a mistura atinge os procede-se à descarga para o balde aço inox previamente limpo.

. – Descarregou-se a mistura reaccional para um recipiente (balde inox limpo), com o objectivo de fazer o transporte até ao filtro de vácuo. Foi necessário utilizar um pouco de álcool isopropílico para remover produto que ficou agarrado às paredes do reactor. Filtrou-se a vácuo, recolhendo o licor mãe de filtração para uma bilha de . Retirou-se uma amostra e enviou-se para controlo de qualidade.



Figura 7.25 - Filtração a vácuo do wet cake

Em seguida procedeu-se à lavagem do wet cake obtido utilizando o balde de aço inox para verter de álcool isopropílico (Lot-4) sobre o mesmo. A lavagem realizou-se de forma lenta e gradual, vertendo de álcool de cada vez, deixando-os escorrer através do wet cake. Entre cada uma destas operações abriu-se o wet cake, utilizando uma espátula, com o objectivo de aumentar a área de contacto entre o IPA e o wet cake.

. – Recolheu-se os cristais e a solução de lavagem, retirando uma amostra de cada componente e enviando para controlo de qualidade.

Figura 7.26 - Licor mãe de filtração, solução de lavagem e cristais respectivamente

. – Procede-se à segunda purificação dos cristais, cujo método é semelhante à primeira purificação, com diferença na quantidade de álcool isopropílico adicionado ao reactor e utilizado na lavagem após filtração. Após verificação da limpeza do reactor de , adicionou-se de IPA (Lot-5), sendo posteriormente alimentados os cristais e finalmente os restantes de IPA (Lot-5), aproveitando para limpar/arrastar alguma massa do funil e das paredes do reactor. Ligou-se a agitação a para garantir uma agitação forte durante a adição dos componentes.



Figura 7.27 - Fim da adição dos cristais e álcool isopropílico ao reactor de

Ligou-se a Huber com um set-point de e iniciou-se o aquecimento do reactor a sob agitação,

Tabela 7.15 - Aquecimento a e agitação da mistura reaccional

Hora	Reactor (°C)	Huber (°C)		Observações
		Set-point	Óleo	

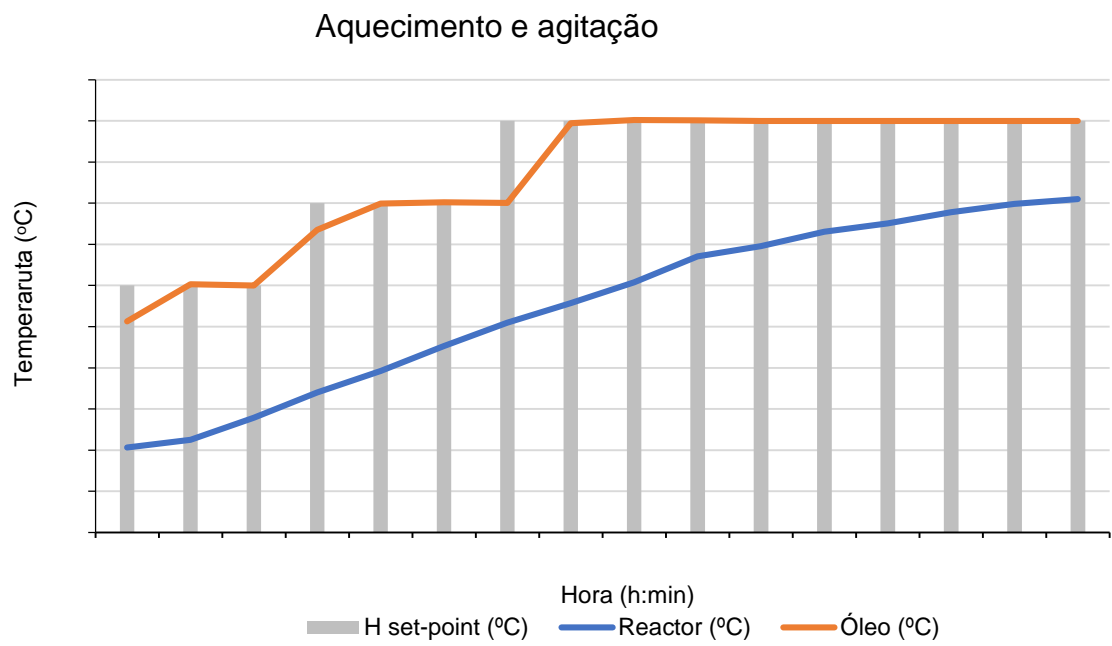


Gráfico 7.13 - Aquecimento a e agitação da mistura reaccional

A figura 7.28 representa

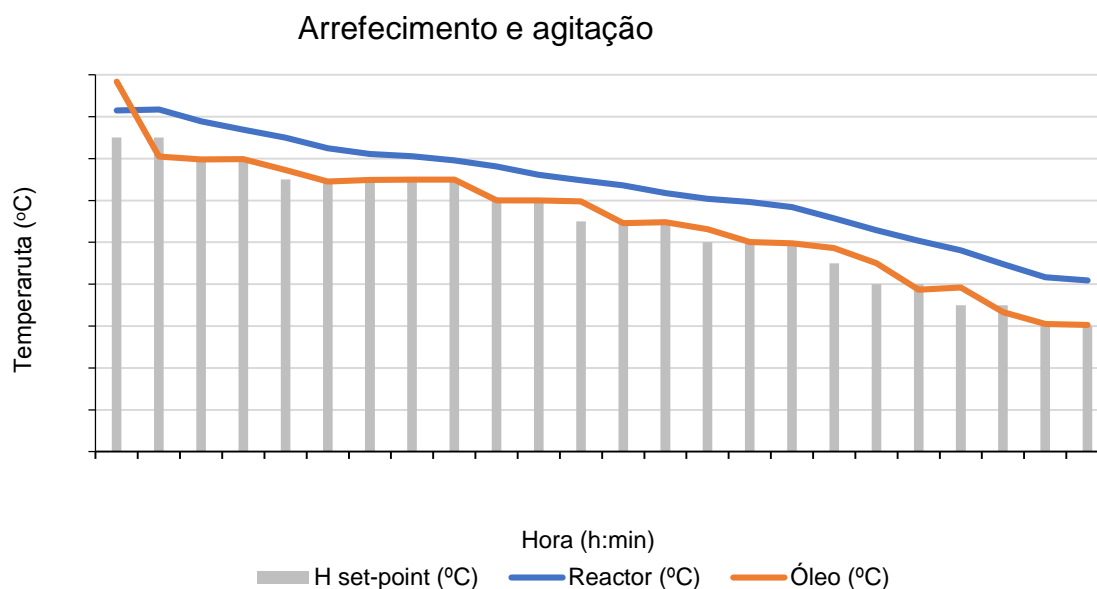


Gráfico 7.14 - Arrefecimento a e agitação da mistura reaccional

A figura 7.29 representa a

. Quando a mistura atinge os procedeu-se à descarga para o balde aço inox previamente limpo.



Figura 7.29 -

– Descarregou-se a mistura reaccional para um recipiente (balde inox limpo), com o objectivo de fazer o transporte até ao filtro de vácuo. Foi necessário utilizar um pouco de álcool isopropílico para remover produto que ficou agarrado às paredes do reator. Filtrou-se a vácuo, recolhendo o licor mãe de filtração para uma bilha de . Retirou-se uma amostra e enviou-se para controlo de qualidade.

De seguida procedeu-se à lavagem do wet cake obtido utilizando o balde de aço inox para verter de álcool isopropílico (Lot-6) sobre o mesmo. A lavagem realizou-se de forma lenta e gradual, vertendo de álcool de cada vez, deixando-os escorrer através do wet

cake. Entre cada uma destas operações abriu-se o wet cake, utilizando uma espátula, com o objectivo de aumentar a área de contacto entre o IPA e o wet cake. Esta etapa foi idêntica à lavagem realizada na primeira purificação, mudando apenas a quantidade de álcool isopropílico utilizado.



Figura 7.30 - Wet cake durante a lavagem com álcool isopropílico

. – Recolheram-se os cristais e a solução de lavagem, retirando uma amostra de cada componente e enviando para controlo de qualidade.

Figura 7.31 - Licor mãe de filtração, solução de lavagem e cristais respectivamente

. – Verificou-se as condições de limpeza do secador rotativo a vácuo e procedeu-se à secagem dos cristais obtidos na etapa anterior.

. Alimentou-se o produto ao secador e procedeu-se à secagem do mesmo durante a temperatura de .

Tabela 7.17 - Secagem

[illegible]

A secagem a vácuo foi efectuada das _____, tendo sido desligado o aquecimento a essa hora.

A temperatura medida pelo sensor de temperatura dentro do secador não corresponde à temperatura real. Sabe-se, através de uma secagem efectuada num ensaio de pré-validação, que a temperatura do produto varia entre os _____ dependendo da zona em que se mede a temperatura com o termómetro de infravermelhos.

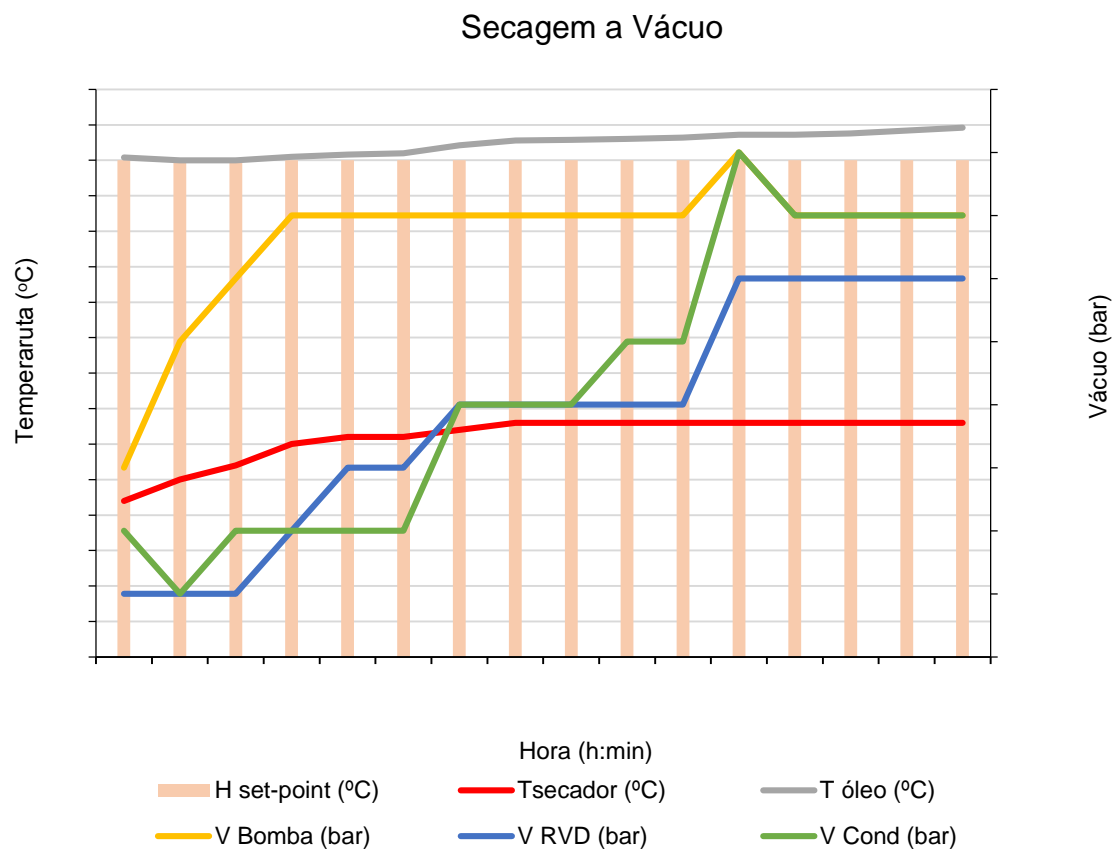


Gráfico 7.15 - Secagem

. – Após a operação de secagem, descarregou-se o produto para um recipiente, pesando-o e retirando uma amostra. Enviou-se essa amostra para controlo de qualidade.

7.4 – Problemas experimentais

Durante a realização dos ensaios experimentais surgiram alguns problemas, que deram lugar a melhorias e optimizações no equipamento ou processo. Durante este capítulo vão ser abordados os problemas que surgiram em cada ensaio e a maneira como foram solucionados.

Surgiram problemas nos ensaios:

- Ensaio de pré validação
- Ensaio de validação 0
- Ensaio de validação 1

Nos ensaios de validação 2 e 3 não surgiram problemas significativos, pelo que não é necessário referir estes ensaios.

7.4.1 – Ensaio de pré-validação

Este ensaio foi realizado em simultâneo, com um desfasamento de 4 horas, com o ensaio em laboratório. Como foi o primeiro ensaio realizado na instalação piloto de síntese, seria expectável a ocorrência de alguns problemas.

Durante este ensaio ocorreram vários problemas relacionados com equipamento e com o processo:

- **Oscilação na boca em que se encontra colocada a sonda de temperatura –** Durante o processo de agitação verificou-se que existia uma oscilação na boca em que se encontrava colocada a sonda de temperatura. Esta entrada encontrava-se reparada com silicone devido a uma quebra num procedimento experimental realizado anteriormente. Devido a uma agitação forte, esta começou a oscilar provocando o movimento da sonda. Com receio que a sonda embatesse contra o agitador ou que a boca quebrasse novamente, desligou-se a agitação e mudou-se a sonda de temperatura para uma boca que estivesse em perfeitas condições iniciando de novo a agitação. Selou-se a boca reparada e continuou-se o processo.
- **Paragem do motor associado ao agitador –** Durante a etapa de epimerização, o motor associado ao agitador entrou em mau funcionamento e parou. Quando o motor avariou existiu , como se pode verificar na figura 7.32.

Figura 7.32 - após avaria do motor

Foi necessário chamar a manutenção e reparar o motor para continuar com o processo.

- **Quebra do agitador após reparação do motor** – Ao tentar reiniciar o motor, o agitador quebrou.

Figura 7.33 - Quebra do agitador de vidro

Foi necessário construir um agitador novo, desta vez em aço inox, com as mesmas dimensões que o agitador de vidro, . Com este agitador é necessário ter cuidado com a velocidade de agitação. Como o novo agitador é mais pesado, a força de agitação é maior, logo é necessário reduzir a velocidade do motor para . É também necessário ter um cuidado adicional com a oscilação do agitador na boca em que se encontra colocado, para que não aconteça uma quebra da mesma.

Figura 7.34 - Novo agitador em aço inox

A existência de alguns problemas durante a realização deste ensaio criou oportunidade de aprendizagem relativamente à resolução dos mesmos. Todas as contrariedades que surgiram foram resolvidas, sendo ainda possível retirar algumas conclusões sobre certos passos do processo, como a temperatura de descarga do produto durante as operações de purificação.

7.4.2 – Ensaio de validação 0

Este ensaio ficou incompleto, devido a problemas de equipamento. Caso fosse terminado, este ensaio seria o primeiro ensaio de validação. Os problemas que surgiram durante este procedimento foram:

- Quebra da boca em que se encontra colocado o agitador durante o aquecimento e agitação da mistura reaccional – A boca em que o agitador em aço inox revestido em teflon se encontra colocado quebrou, como se verifica na figura 7.36, devido à oscilação provocada pela forte agitação.



Figura 7.36 - Quebra da boca onde se encontra colocado o agitador

Foi necessário substituir a tampa do reactor, por outra em que a boca não se encontrava quebrada. Após a substituição da tampa recomeçou-se a agitação com uma velocidade inferior, para observar como a boca onde o agitador se encontrava colocado se comportava. Como não apresentou problemas visíveis, aumentou-se a velocidade de agitação para valores mais elevados.

- **Quebra do reactor durante a reacção de epimerização** – No dia seguinte à descarga do reactor de após a reacção de epimerização e antes do início da primeira purificação, verificou-se que o reactor apresentava uma fissura junto à

válvula de descarga. Esta fissura englobava o interior da camisa de óleo térmico, escorrendo este para o interior do reactor e da válvula de descarga. Devido ao risco de contaminação do produto e perdas de óleo térmico (com um custo bastante elevado), terminou-se o ensaio e decidiu-se mandar construir um novo reactor em aço inox. O reactor em aço inox tem as mesmas características que o reactor de vidro, excepto possuir uma melhor condutividade térmica (aço é mais conductor que o vidro), melhor resistência térmica e física e não ser possível ver o seu interior. O reactor demorou cerca de duas semanas a ser fabricado e instalado, o que coincide com a data de início do primeiro ensaio de validação. Na figura 7.37 encontra-se a comparação entre os dois reactores.

Figura 7.37 - Comparação entre os dois reactores, de vidro e em aço inox

7.4.3 – Primeiro ensaio de validação

Este ensaio foi o primeiro realizado para efeitos de validação de processo em termos industriais. Surgiram dois problemas que não foram impeditivos para a conclusão do ensaio:

- - , como se pode observar na figura 7.38.

Figura 7.38 -

. Decidiu-se adicionar mais solvente de recristalização e voltar a aquecer, fazendo uma nova recristalização.

- **Quebra do veio estabilizador do agitador** – Durante a tentativa de , esta tocou no agitador em funcionamento. Este contacto provocou a quebra do veio estabilizador do agitador, como verificar na figura 7.39.



Figura 7.39 - Quebra do veio estabilizador do agitador

Foi necessário substituir o veio e reiniciar a agitação, continuando o processo.

8 – Apresentação e análise de resultados

Neste capítulo vão ser apresentados e analisados os tempos de operação e resultados do processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica.

Com o objectivo de perceber cada passo do processo, recolheram-se amostras em cada uma das etapas de reacção e purificação, sendo analisadas quanto à percentagem de isómero R e teor de deltametrina presentes. Como se verifica na folha de amostragem em anexo 12.2, figura 12.25, foram recolhidas amostras em 11 passos do processo.

A análise de amostras enviadas para laboratório é realizada utilizando uma . Devido ao volume elevado de amostras a serem analisadas pelo laboratório (formulações, lotes experimentais, águas de lavagem) várias amostras foram analisadas algum tempo após o final do processo.

8.1 – Tempos de operação

Muitas das etapas do processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica não possuem um tempo de operação padronizado, estando dependentes de factores como: a homogeneidade da mistura, velocidades de aquecimento, velocidade de carga e descarga de matéria-prima ou produto, etc.

Considera-se relevante fazer uma análise do tempo de operação por etapa de cada ensaio. Na tabela 8.1 encontra-se representada esta análise.

Tabela 8.1 - Tempos de operação por etapa de cada ensaio realizado

Passo No.	Etapa	Tempo de operação (h:min)									
		Lab:		Pré-Val		Val 1:		Val 2:		Val 3:	
		Parciais	Totais	Parciais	Totais	Parciais	Totais	Parciais	Totais	Parciais	Totais
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											

15											
16											
17											
18											
19											
20											
-											



Final da reacção de epimerização



Final da etapa de purificação



Tempo total do processo com paragens

O tempo típico de operação para o processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica é _____, correspondente a _____.

Como se pode verificar na tabela 8.1 existe uma diferença considerável entre os primeiros dois ensaios e os últimos três. Essa diferença pode ser explicada pelas características dos ensaios, sendo os dois primeiros utilizados como testes e os três últimos como validação do processo de fabrico. Fazendo uma análise individual a cada tipo de ensaio:

- **Ensaio em laboratório:** _____ –
- **Ensaio de pré-validação:** _____ –
- **Ensaio de validação:** _____, _____ e _____ – Estes ensaios demoraram aproximadamente o mesmo tempo de operação, que corresponde ao tempo de operação típico para este processo. Como não ocorreram problemas com o equipamento e devido à experiência obtida durante os ensaios anteriores, o processo decorreu de forma rápida e eficaz.

8.2 – Amostras enviadas para controlo de qualidade

Com o objectivo de compreender melhor o processo e observar o que acontece em cada etapa considerada relevante, foram recolhidas amostras e enviadas para controlo de qualidade no laboratório LCQ pertencente à Sapec Agro Portugal. O LCQ encontra-se acreditado pela norma NP EN ISO/IEC 17025:2005 (Certificado L0654 - IPAC).

Na tabela 8.2 apresentam-se as amostras retiradas e os resultados obtidos em cada uma das amostragens.

Tabela 8.2 - Resultados de amostragem por ensaio

[illegible]

Amostra de matéria-prima

Amostra após epimerização

Figure 1

Amostra de produto final

As amostras assinaladas a azul, amarelo e verde são consideradas críticas para o processo.

A amostra de matéria-prima (azul) é necessária para determinar se esta cumpre as condições especificadas pelo fornecedor. A amostra de deltametrina cruda tem de possuir uma , sendo aproximadamente 50% isómero R e 50% isómero S. Caso esta matéria-prima esteja fora de especificação o processo pode ser inadequado, resultando num rendimento insuficiente ao pretendido.

A amostra após epimerização (amarelo) é fundamental para garantir que a percentagem de isómero R é inferior a . Esta garante que a epimerização foi bem-sucedida, condição necessária para prosseguir com o processo. Caso o resultado seja superior a mantem-se a mistura em agitação durante , retirando uma nova amostra e enviando para controlo de qualidade.

A amostra de produto final (verde) pretende determinar se a deltametrina técnica possui as condições de especificação necessárias para uso em agroquímicos ou formulações veterinárias. O produto tem de possuir um teor em deltametrina superior a e uma percentagem de isómero R inferior a . Caso o produto não cumpra as especificações, não pode ser utilizado em formulações.

As restantes amostras são utilizadas para identificar o estado dos componentes obtidos, verificar a perda de produto em operações de filtração e lavagem e identificar a necessidade de recristalizações adicionais.

O gráfico 8.1 representa uma comparação entre os diferentes resultados de percentagem de isómero R no produto final, obtidos para cada ensaio.

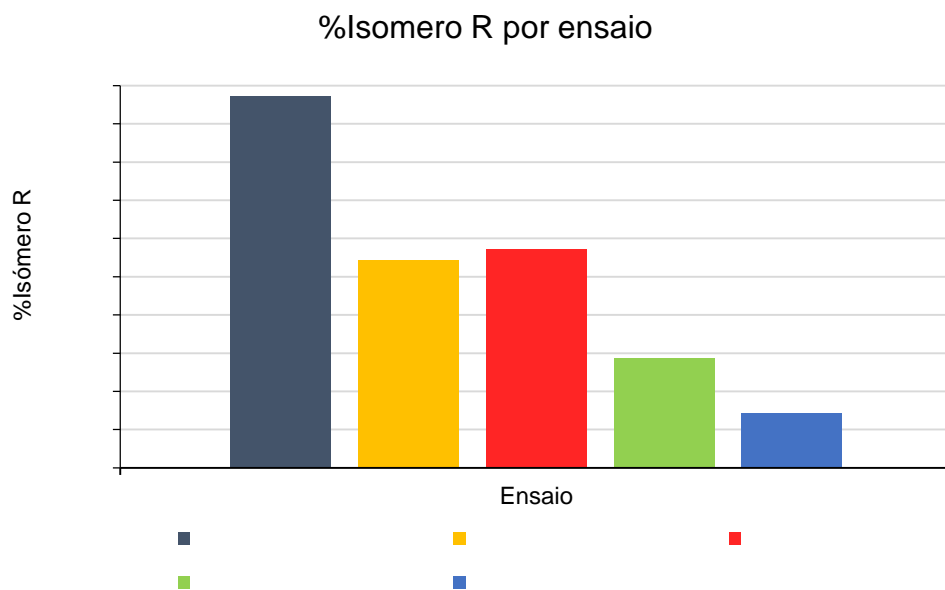


Gráfico 8.1 - Percentagem de isômero R no produto final por ensaio

Os resultados obtidos, em todos os ensaios, cumprem o parâmetro de especificação requerido para utilização em formulações.

O gráfico 8.2 representa uma comparação entre os diferentes resultados de teor de deltametrina no produto final, obtidos para cada ensaio.

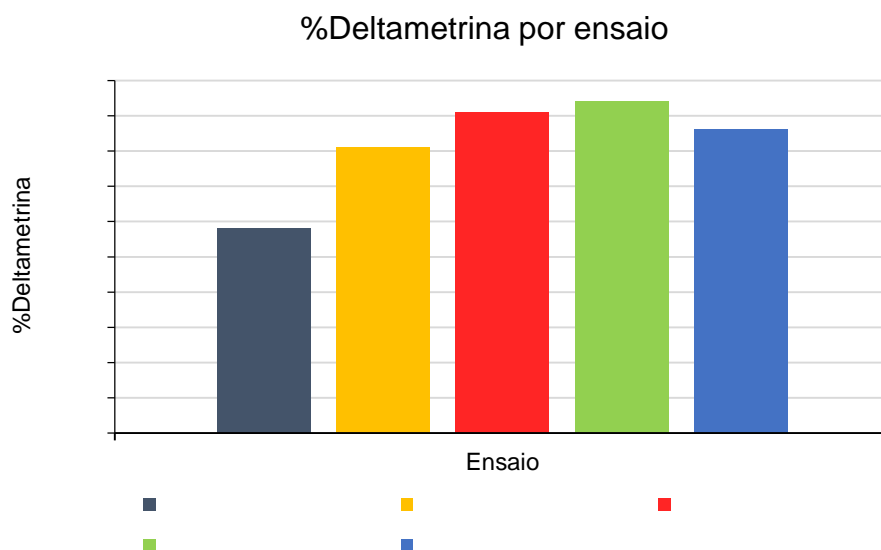


Gráfico 8.2 - Teor de deltametrina no produto final por ensaio

A deltametrina técnica obtida no ensaio encontra-se fora do intervalo de especificação para a percentagem de deltametrina no produto. Seria necessário realizar uma terceira recristalização, para elevar o grau de pureza deste produto para valores aceitáveis.

. Por sua vez, o produto obtido em , cumpriu as especificações necessárias para o teor de deltametrina.

Esta diferença de grau de pureza pode ser explicada pela forma com foram conduzidas as etapas de purificação.

8.3 – Quantidades obtidas e rendimento de processo

Para determinar o sucesso de um processo, além das análises à qualidade do produto, é necessário avaliar a quantidade de produto obtido e o rendimento associado. Este factor é muito importante na determinação da viabilidade de um processo pois, caso o rendimento seja inferior ao esperado, o processo não será economicamente viável.

Na tabela 8.3 apresentam-se as quantidades obtidas e rendimento geral do processo para cada ensaio.

		Peso (Kg)				
Passo No.	Nomenclatura de amostra	Lab:	Pré-Val:	Val 1:	Val 2:	Val 3:
-	Rendimento (%)					

Figure 1

109

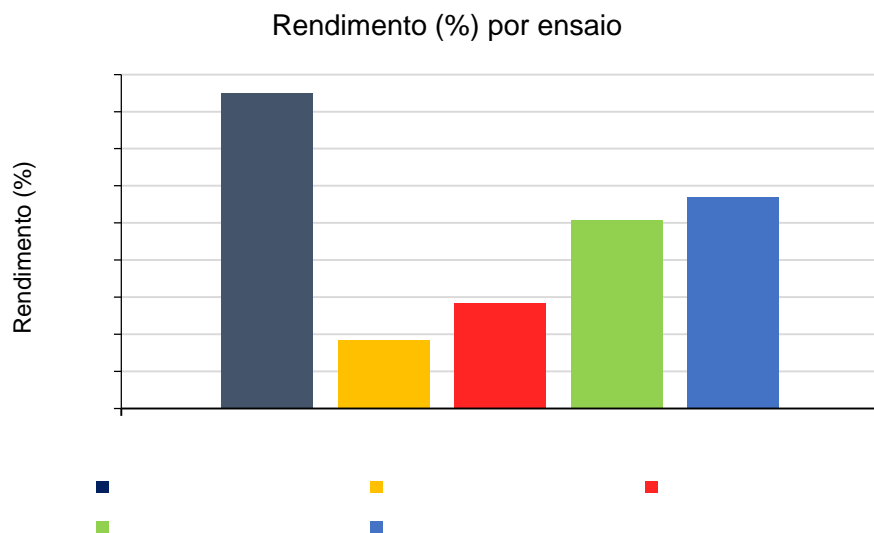


Gráfico 8.3 - Rendimento por ensaio

Observando o gráfico 8.3 verifica-se que o rendimento obtido . Esta diferença pode ser explicada através da percentagem de deltametrina presente no produto final . Como o teor em deltametrina não se encontra dentro dos limites de especificação seria necessário realizar uma terceira recristalização. Cada vez que se utiliza esta técnica de purificação existe perda de rendimento.

9 – Pontos críticos e optimização de processo

Em engenharia química o processo de optimização é uma parte essencial do processo, permitindo a competitividade e poupança de recursos. Diversos benefícios podem ser obtidos através deste tipo de melhoria:

- Rendimento de reacção superior,
- Poupança de energia,
- Menor quantidade de solventes ou catalisadores utilizados,
- Menor tempo de operação,
- Melhor controlo de processo.

Para iniciar o processo de optimização é necessário estar familiarizado com o processo em questão, identificando os seus pontos críticos e oportunidades de melhoria.

Relativamente ao processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica, os seus pontos críticos são:

- ;
- A di-isopropilamina e a trietilamina devem ser adicionadas após arrefecimento da mistura reaccional para ;
- A adição da deltametrina pura deve ser realizada após o arrefecimento da mistura reaccional para ;
- Ajuste do pH entre utilizando ácido acético glacial deve ser realizado após a confirmação de que a percentagem de isómero R presente na mistura reaccional é inferior a ;
- Durante a fase de aquecimento na etapa de recristalização, a temperatura da mistura reaccional deve ser ;
- O arrefecimento da mistura reaccional na etapa de recristalização deve ser lento, entre ;
- A descarga da mistura reaccional na etapa de recristalização deve ser realizada a uma temperatura entre .

Após a identificação dos pontos críticos do processo e realização de um ensaio em laboratório, procedeu-se à optimização de alguns passos. Estas melhorias são apresentadas a seguir por ordem cronológica de execução.

Foi necessária uma alteração da estrutura envolvente do reactor de . Originalmente a estrutura não permitia a utilização de um funil com raio de dispersão elevado durante a etapa de alimentação, sendo utilizado um funil com raio de dispersão pequeno. Este funil tornava a etapa de alimentação de matéria-prima bastante lento. Com o intuito de facilitar e reduzir o tempo de alimentação, procedeu-se a uma alteração de estrutura, removendo uma barra de aço inox que bloqueava o acesso do funil de tamanho superior.

Originalmente o procedimento fornecido não fazia referência às condições da deltametrina crude. Ao observar as condições e tentar manipular esta matéria-prima, verificou-se que a alimentação ao reactor seria uma tarefa muito complicada, principalmente devido . Decidiu-se

. Esta optimização permitiu não só uma poupança de tempo na etapa de alimentação, mas também uma poupança significativa de solvente que teria de ser utilizado para arrastar a deltametrina crude que ficaria colada nas paredes do reactor, agitador, funil e recipiente de pesagem.

Durante a etapa de alimentação, o procedimento original indicava a adição de toda a deltametrina crude e posteriormente a adição de todo o álcool isopropílico. Ao ser observada a consistência da matéria-prima, decidiu-se alterar este procedimento. Adicionou-se ao reactor metade da quantidade de álcool isopropílico, ligando a agitação, adicionando em seguida toda a deltametrina crude. Posteriormente adicionou-se a restante quantidade de IPA, lavando o recipiente de adição para arrastar toda a deltametrina crude para o interior do reactor.

. Esta alteração constitui uma melhoria na medida em que evita o desperdício de deltametrina crude e minimiza a quantidade de álcool isopropílico adicionado.

Uma optimização forçada do equipamento ocorreu durante o ensaio de pré-validação, quando o agitador de vidro se quebrou devido à paragem do motor associado. Esta alteração permitiu utilizar um agitador mais robusto, com uma resistência superior. Ao ser substituído por

um agitador em aço inox revestido com PVDF (fluoreto de polivinilideno) com um peso superior as características de agitação foram alteradas. Este revestimento tem como objectivo prevenir o ataque de solventes ao veio do agitador em aço inox. Para a mesma velocidade do motor, o agitador em aço inox tem um poder de agitação mais forte, o que pode ser explicado devido ao seu peso ser superior ao peso do agitador utilizado anteriormente. Reduziu-se, no procedimento experimental, a velocidade de agitação para com o objectivo de a manter aproximadamente igual à correspondente ao agitador de vidro e não colocar demasiada pressão mecânica sobre o motor do novo agitador.

Durante o ensaio de validação 0: ocorreu a quebra do reactor de vidro, o que originou a necessidade de substituição. A substituição do reactor em vidro por um novo reactor em aço inox possui algumas vantagens e desvantagens para o processo:

- O reactor em aço inox possui uma robustez e resistência superior. Este material permite agitações mais fortes sem que haja o risco de quebra devido a vibrações oscilatórias. Permite também que ocorram variações térmicas bruscas, devido a uma resistência térmica superior;
- Outra das vantagens deste novo reactor consiste numa melhor permuta de calor entre o óleo térmico e o interior do reactor. Como o aço inox tem uma condutividade térmica superior à do vidro (13,76 vs 0,902 kcal/(h.m.°C)) ^[29], as transferências de energia entre o interior e o exterior do reactor são facilitadas, o que permite um aquecimento e arrefecimento mais rápido. Esta característica permite uma poupança de energia (é necessário um fornecimento de energia superior para aquecer o reactor de vidro) e poupança de tempo de aquecimento, o que é relevante para o processo;
- Uma das desvantagens surge na opacidade do aço inox. Como este material é opaco não permite visualizar as condições da mistura, como permitia o reactor em vidro. Esta visualização pode no entanto ser realizada através de uma abertura na tampa do reactor, fornecendo uma ideia das características da mistura reaccional.

No global a mudança de material de que é composto o reactor constitui uma melhoria para o processo.

10 – Conclusões e sugestões para trabalho futuro

O trabalho realizado pretendeu estudar, implementar e otimizar o processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica a uma escala piloto, partindo de um procedimento fornecido pela empresa Chembiotek®. Estes pontos surgem como necessidade da empresa de validar este processo, de modo a tratar esta matéria-prima a utilizar em formulações veterinárias.

Este objectivo foi concluído com sucesso, sendo realizados os três ensaios necessários à validação do processo. Os resultados obtidos foram superiores ao esperado, obtendo-se rendimentos entre %, teor em deltametrina entre % e teor em isómero R entre %. Os teores em deltametrina e isómero R encontram-se dentro dos limites de conformidade necessários para formulações veterinárias.

A instalação encontra-se preparada, com todas as condições necessárias, para dar início à produção de deltametrina técnica em escala piloto.

Apesar do presente trabalho se encontrar concluído existe sempre a possibilidade de melhoria e inovação.

Em seguida encontram-se três sugestões para trabalho futuro no processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica:

- **Estudo da necessidade de serem realizadas duas recristalizações para purificar o produto após a reacção de epimerização –**

;

- **Recuperação de álcool isopropílico –** Durante este processo são utilizados de álcool isopropílico. Caso não se proceda à recuperação deste composto existe um enorme desperdício, sendo necessário contratar uma empresa externa para tratar destes resíduos. Este solvente

, sendo possível a sua recuperação após a reacção de epimerização e operações de purificação. É necessário realizar um estudo sobre a separação da mistura recolhida após as operações de epimerização e purificação, composta por álcool isopropílico, di-isopropilamina, trietilamina, ácido acético glacial, isómero R e isómero S. Após a realização deste estudo, é necessário um segundo estudo de carácter económico fazendo uma comparação entre o custo de recuperação e os custos de compra de álcool isopropílico e custo de tratamento da mistura recolhida. Caso seja vantajoso economicamente esta separação deve ser implementada no processo;

- **Scale-up para processo em escala industrial** – Após a validação deste processo em escala piloto e verificação da sua rentabilidade em termos económicos, é sugerido planear o scale-up do processo para uma escala até 50 vezes superior (dependendo das necessidades da Sapec Agro Portugal). Com o equipamento presente na instalação piloto de síntese, é sugerida a utilização do reactor de para realizar a reacção de epimerização e o reactor de para as etapas de purificação, utilizando a centrífuga na etapa de filtração do “wet cake”.

11 – Referências Bibliográficas

- [1] Group Sapec: <http://www.sapec.be/>, acedido a 01-10-2013.
- [2] Sapec Agro Portugal: <http://www.sapecagro.pt/internet/empresa/#historia>, acedido a 01-10-2013
- [3] Selectis: <http://www.selectis.pt/>, acedido a 04-11-2013.
- [4] Sapec Agro España: <http://www.sapecagro.es/internet/asp/home.asp>, acedido a 04-11-2013.
- [5] Tradecorp División España: <http://www.tradecorp.es/internet/asp/>, acedido a 04-11-2013.
- [6] Sapec Agro France: <http://www.sapecagro.fr/>, acedido a 04-11-2013.
- [7] Associação Nacional da Indústria para a Protecção das Plantas (ANIPLA): Manual Técnico - Segurança na Utilização de Produtos Fitofarmacêuticos: http://www.cultivaraseguranca.com/Rubricas/Manual-Tecnico_Fitofarmaceuticos.pdf, acedido a 27-11-2013.
- [8] CADDIS Volume 2: Sources, Stressors & Responses: Insecticides: Introduction: http://www.epa.gov/caddis/ssr_ins_int.html, acedido a 02-12-2013.
- [9] CADDIS Volume 2: Sources, Stressors & Responses: Herbicide: Introduction: http://www.epa.gov/caddis/ssr_herb_int.html, acedido a 02-12-2013.
- [10] Simões, João Santos. (2005). *Utilização de Produtos Fitofarmacêuticos na Agricultura*. Principia, Publicações Universitárias e Científicas. 1º Edição. ISBN: 972-8589-48-4, http://www2.spi.pt/agroambiente/docs/Manual_II.pdf, acedido a 04-12-2013.
- [11] Duffus, J. H., Worth, H. G. J. (1996), *Fundamental Toxicology for Chemists*, (The Royal Society of Chemistry), p. 213-221
- [12] Robert L. Metcalf (2007) Insect control, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Electronic Release*, (Wiley-VCH), p. 12808.
- [13] Ware, G. W., Whitacre, D. M. (2004) *The Pesticide Book*. (Meister Media Worldwide, Willoughby, Ohio), p. 496.
- [14] Housset, P., Dickmann, R. (2009), *Bayer CropScience Journal, Volume 62*, (Bayer CropScience), p. 135-143
- [15] Davies, T. G. E., Williamson, M. S. (2009), *Bayer CropScience Journal, Volume 62*, (Bayer CropScience), p. 159-178
- [16] Roberts, T., Hutson, D., *Metabolic Pathways of Agrochemicals: Insecticides and fungicides*, (The Royal Society of Chemistry), p. 638-643
- [17] Soderlund, D. M. et. al, (2002), *Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment*. *Toxicology*. 171, p. 3-59
- [18] European Food Safety Authority (EFSA): Potential developmental neurotoxicity of deltamethrin. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/921.pdf>, acedido a 03-02-2014
- [19] Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO): Specifications and evaluations for agricultural pesticides Deltamethrin:

http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/DeltamethDel09.pdf, acedido a 03-02-2014

[20] Freezing points of propylene glycol based heat-transfer fluids suitable for the food processing industry: http://www.engineeringtoolbox.com/propylene-glycol-d_363.html

[21] Legislação Farmacêutica Compilada: Decreto-Lei n.º 232/99, de 24 de Junho: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_IV/decreto_lei_20232-99.pdf, acedido a 17-01-2014.

[22] EudraLex: Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf, acedido a 24-01-2014

[23] Pereira, P. (2013) Formação inicial em GMP – Sensibilização, Sapec Agro Portugal

[24] Robert L. Metcalf et al. (2007): "Alcohols, Aliphatic", *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Electronic Release*, (Wiley-VCH), p. 850.

[25] Robert L. Metcalf et al. (2007): "Amines, Aliphatic", *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Electronic Release*, (Wiley-VCH), p. 1230-1231.

[26] Robert L. Metcalf et al. (2007): "Acetic Acid", *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Electronic Release*, (Wiley-VCH), p. 104-105.

[27] Suggs, J. W. (2002), *Organic Chemistry*, (Barron's College Review) p. 287

[28] Mullin, J. W. (2001), *Crystallization, 4th Edition*, (Butterworth-Heinemann), p. 289

[29] Thermal Conductivity of some common Materials and Gases:

http://www.engineeringtoolbox.com/thermal-conductivity-d_429.html, consultado a 10-03-14

12 – Anexos

12.1 – Fichas de especificação técnica e fotografias dos equipamentos utilizados no processo de epimerização e purificação de deltametrina crude em deltametrina técnica

Figura 12.1 - Ficha de especificação técnica do reactor de

Figura 12.2 - Exterior e interior do reactor de

Figura 12.3 - Ficha de especificação técnica do Chiller

Figura 12.4 - Chiller

Figura 12.5 - Ficha de especificação do Depósito do chiller

Figura 12.6 - Depósito do Chiller

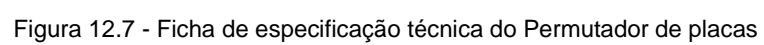


Figura 12.7 - Ficha de especificação técnica do Permutador de placas

Figura 12.8 - Permutador de placas

Figura 12.9 - Ficha de especificação técnica do Hubber

Figura 12.10 – Hubber

Figura 12.11 - Ficha de especificação técnica do Filtro de vácuo

Figura 12.12 - Filtro de vácuo

Figura 12.13 - Ficha de especificação técnica do Secador rotativo a vácuo

Figura 12.14 - Secador rotativo a vácuo e condensador

Figura 12.15 - Ficha de especificação da Unidade de tratamento de ar

Figura 12.16 - Unidade de tratamento de ar

12.2 – Folha de registos do processo de epimerização e purificação de deltametrina cruda em deltametrina técnica

Figura 12.17 - Capa e registo dos reagentes

Figura 12.18 - Folha de limpeza

Figura 12.19 - Folha de processo (pagina 1)

Figura 12.20 - Folha de processo (pagina 2)

Figura 12.21 - Folha de processo (pagina 3)

Figura 12.22 - Folha de processo (página 4)

Figura 12.23 - Folha de processo (página 5)

Figura 12.24 - Folha de registo de temperaturas

Figura 12.25 - Folha de amostragem

12.3 – Check-list de limpeza de equipamentos

Figura 12.26 - Check-list de limpeza do reator de

Figura 12.27 - Check-list de limpeza do filtro de vácuo

Figura 12.28 - Check-list de limpeza do Secador rotativo a vácuo